



T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**AYVACIK'TA (ÇANAKKALE) KOYUNLARDA *Coxiella burnetii*
İNFEKSİYONUNUN SEROPREVALANSININ BELİRLENMESİ**

Baver COŞKUN

Zootekni Anabilim Dalı

ÇANAKKALE

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOKTORA TEZİ

AYVACIK'TA (ÇANAKKALE) KOYUNLARDA *Coxiella burnetii*
İNFEKSİYONUNUN SEROPREVALANSININ BELİRLENMESİ

Baver COŞKUN

Zootekni Anabilim Dalı

Tezin Sunulduğu Tarih: 27/01/2016

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Kemal ÇELİK

ÇANAKKALE

Baver COŞKUN tarafından Prof. Dr. Kemal ÇELİK hazırlanan ve **27/01/2016** tarihinde aşağıdaki jüri karşısında sunulan “**Ayvacık'ta (Çanakkale) Koyunlarda *Coxiella burnetii* enfeksiyonunun seroprevalansının belirlenmesi**” başlıklı çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Zootekni Anabilim Dalı**'nda **DOKTORA TEZİ** olarak oybirliği ile kabul edilmiştir.

JÜRİ

Prof. Dr. Kemal ÇELİK

Başkan

Prof. Dr. Turgay TAŞKIN

Üye

Prof. Dr. Türker SAVAŞ

Üye

Prof. Dr. Mehmet BİNGÖL

Üye

Doç. Dr. Alper ŞENER

Üye

Prof. Dr. Levent GENÇ

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

Sıra No:.....

İNTİHAL (AŞIRMA) BEYAN SAYFASI

Bu tezde görsel, işitsel ve yazılı biçimde sunulan tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uyularak tarafımdan elde edildiğini, tez içinde yer alan ancak bu çalışmaya özgü olmayan tüm sonuç ve bilgileri tezde kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.

Baver COŞKUN

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu tezin gerçekleştirilmesinde bir an olsun yardımlarını esirgemeyen saygı değer danışman hocam Prof. Dr. Kemal ÇELİK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam ve tüm akademik süreçte bir bilim insanı olma yolunda zihnimdeki temel taşları yerli yerine koyarak bana kattığı paha biçilmez değerden dolayı kıymetli Prof. Dr. Türker SAVAŞ Hocam'a

Lisans ve doktora sürecinde sabırla değerli vaktini harcayan bilgisini esirgemedi sunan değerli hocam Prof. Dr. Levent AYDIN'a

Tez çalışmasında verilerin toplanmasında mesaisini ve emeğini harcayan Semra GÖKTÜRK,

Her an esirgemedi desteğini sunan sevgili amcam Prof. Dr. Mahmut COŞKUN'a,
Tökezlediğimde manevi desteği ile yanımdan ayrılmayan abim Hakim Erdoğan DEMİRTAŞ'a

Tüm doktora sürecinde hep yanımda hissettiğim Babama, Anneme ve Kardeşim Dr. Hızır Taner COŞKUN'a

Sevgili Oğlum ve Eşimden çaldığım değerli vakitlerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Baver COŞKUN
Çanakkale, Ocak 2016

SİMGELER VE KISALTMALAR

ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
CFT	Complement Fixation Test
IFA	Indirect Immunofluorescence Assay
LPS	Lipolisakkarid
%	Yüzde oranı
OIE	Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü
DNA	Deoksiribonukleik asit
RNA	Ribonukleik asit
nm	Nanometre
IgG	İmmunglobulin G
IgM	İmmunglobulin M
PCR	Polimeraz Zincir Reksiyonu
EKKO	En küçük kareler ortalaması
n	Koyun/kene sayısı

ÖZET

AYVACIK'TA (ÇANAKKALE) KOYUNLARDA *Coxiella burnetii* İNFEKSİYONUNUN SEROPREVALANSININ BELİRLENMESİ

Baver COŞKUN

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Zootekni Anabilim Dalı Doktora Tezi

Danışman : Prof. Dr. Kemal ÇELİK

27/01/2016, 63

Çalışmada bakteriyel infeksiyon olan Q humması'nın Ayvacık bölgesindeki koyunculuk işletmelerinde prevalansının ve prevalans üzerine etkili olabilecek faktörlerin etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Kan örnekleri 2014 yılında Mayıs – Haziran ayları arasında Çanakkale ili Ayvacık ilçesine bağlı toplam 7 bölgede (köy ve mera), koyun yetiştiriciliği yapılan 12 işletmedeki 238 farklı yaştaki (1-10) sakız ırkı koyundan elde edilmiştir. Sürüde örnek alınacak hayvanların belirlenmesinde kene enfestasyonu yönünden pozitif olan hayvanlar öncelikli kabul edilmiştir. Çalışmada 238 serum örneği içerisinde infeksiyonun epidemiyolojisinde etkili olduğu düşünülen faktörlere göre (kene varlığı, kene mücadelesi, yaş, doğum bilgisi, sürü büyüklüğü) dengeli bir dağılım oluşturmak için 179 serum analiz için seçilmiştir. Serolojik yöntem olarak ELISA (CHEKIT Q-Fever) kullanılmıştır.

Serum örneklerinden elde edilen serolojik bulgulara göre infeksiyonun Ayvacık ilçesindeki genel prevalansı % 20.1 bulunmuştur. Kan örneği alınan işletmelerdeki koyunlarda saptanan kene örneklerinin tür teşhisine yönelik parazitolojik incelemeler sonucunda tüm kenelerin *Rhipicephalus sanguineus* türüne ait olduğu belirlendi. Kene mücadelesi, yaş ve doğum faktörlerinin prevalansa ve absorpsiyon değerine etkisi istatistiki olarak önemsiz düzeyde gerçekleşirken ($P>0.05$), sürü büyüklüğünün absorpsiyon üzerine etkisi önemli bulunmuştur ($P=0.02$).

Çalışmada elde edilen bulgular benzer çalışmalarla kıyaslandığında Ayvacık bölgesinde Q humması prevalansının yüksek sayılabilecek bir düzeye sahip olduğunu göstermektedir. Kene varlığının ve mücadelesinin hastalığın epidemiyolojisinde önemli bir etkiye sahip olmayabileceğini düşündürmektedir. Özellikle işletmelerde doğum

sezonlarında etken saçılımının en üst düzeye yükseldiği unutulmamalı ve gerekli yönetimsel önlemler alınmalıdır. Bu bağlamda hastalığın bölgede yayılmasında etkili olan faktörlerin tam olarak belirlenebilmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Q humması, Coxiella burnetii, Seroprevalans, Kene, Koyun, ELISA

ABSTRACT

SEROPREVALENCE OF *Coxiella burnetii* INFECTION IN SHEEP IN AYVACIK (ÇANAKKALE)

Baver COŞKUN

Çanakkale Onsekiz Mart University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Doctoral Dissertation in Animal Science

Advisor : Prof. Dr. Kemal ÇELİK

27/01/2016, 63

The aim of study is to determine the seroprevalence and factors affecting the prevalence of Q fever at sheep in Ayvacık (Çanakkale). Blood samples were collected from 239 chios sheeps in different ages in 12 farms of 7 village in Ayvacık in May-June of 2014. Firstly were preferred tick infestation positive sheeps in flocks for blood collecting. 179 serums were selected according to factors affecting the epidemiology of Q fever. Sera sample were analysed for presence of antibodies *Coxiella burnetii* by ELISA (CHEKIT Q-fever) method.

36 (% 20.1) samples were determined seropositive from 179 sheep. The all tick samples were identified in *Rhipicefalus sanguineus* by parasitologica methods. The statistical significance of seroprevalence between tick prevented and non-tick prevented sheep farms, age factor, knowledge of giving birth and herd size were found at a level of $P>0.05$. On the other hand the the effect on the absorptions of herd size was significant ($P=0.0231$).

When compared with similar studies obtained findings in this study, the prevalence of Q fever could be considered high in Ayvacık. The effect of tick presence and tick preventing might be thought that insignificant on the epidemiology of the disease. The measures should be taken about management because of the highest level of bacterial shedding in lambing season. In this context, further research is required to determined the factors affecting on the spreading disease.

Keywords: Q fever, *Coxiella burnetii*, Seroprevalence, Tick, Sheep, ELISA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ SINA.....	ii
İNTİHAL (AŞIRMA) BEYAN SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
BÖLÜM 1	
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2	
ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Etiyoloji.....	4
2.4. Epidemiyoloji.....	12
2.5. Patogenez ve Bulgular.....	23
2.6. Teşhis	27
2.6.1. Boyama.....	29
2.6.2. Spesifik Belirleme Metotları	30
2.6.3. Serolojik Metotlar.....	31
2.7. Koruma, Kontrol ve Tedavi	34
BÖLÜM 3	
MATERYAL VE METOT	37
3.1. Serum Örnekleri.....	37
3.2. Kene Örnekleri	37
3.3. ELISA Kiti	37
3.4. ELISA Pleyt Okuyucu.....	38
3.5. Serolojik Yöntemde Kullanılacak Serum Örneklerinin Belirlenmesi.....	38
3.6. Pleytlerin Okunması ve Sonuçların Değerlendirilmesi.....	38
3.7. Parazitolojik Yöntem	39
3.8. İstatistiksel Analizler.....	40
BÖLÜM 4	

ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	41
4.1. Serolojik Bulgular	41
4.2. Parazitolojik Bulgular	42
4.3. İnfeksiyon Epidemiyolojisi Üzerine Etkili Faktörler	43
4.4. Tartışma.....	45
BÖLÜM 5	
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	I

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. C. burnetii'nin genetik klasifikasyon sonucuna göre taksonomisi.	5
Şekil 2.2. Elektron mikroskopunda SVC (a), LCV (b) ve SLP (c) görünüşleri.....	7
Şekil 2.3. C. burnetii' nin yaşam siklusu	8
Şekil 2.4. C. burnetii' nin Faz varyasyonlarına göre antikor yanıtı.....	11
Şekil 2.5. Serolojik bulguların hesaplanması ve değerlendirilmesine ilişkin yöntem.	33
Şekil 3.1. Analiz sürecinin sonucunda mikropleytlar	39
Şekil 4.1. C. burnetii yönünden seropozitiflik oranlarının bölgesel dağılımı.....	41
Şekil 4.2. İnfeksiyona ilişkin serolojik bulguların köylere göre dağılım.....	42
Şekil 4.3. İnfeksiyona ilişkin serolojik bulguların işletmelere göre dağılımı.	42

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No

Çizelge 2.1. SCV ve LCV formalarına ilişkin temel farklılıklar.	9
Çizelge 2.2. Türkiye’de farklı bölgelerde hayvanlarda <i>C. burnetii</i> seroprevalansı	16
Çizelge 2.3. Türkiye’de farklı bölgelerde, insanlarda <i>C. burnetii</i> seroprevalansı.....	18
Çizelge 2.4. Dünyada farklı ülkelerdeki hayvanlarda <i>C. burnetii</i> seroprevalansı	18
Çizelge 3.1. CHEKIT Q-Fever ELISA teşhis kiti içeriği.	38
Çizelge 3.2. Absorbsiyon değerinin serolojik yorumlanma aralıkları.	39
Çizelge 4.1. <i>C. burnetii</i> yönünden serum örneklerinin bölgelere göre oranları.....	41
Çizelge 4.2. Koyun ve kenelere ilişkin parazitolojik bulgular	43
Çizelge 4.3. Kene mücadelesi yapılmayan işletmelere ilişkin tahmin değeri (b), standart hatası (SH), tahmin değerine ilişkin güven aralıkları ve odds oranı (ψ)	43
Çizelge 4.4. Bazı faktörlerin <i>C. burnetii</i> seroprevalansına etkisine ait tahmin değerleri, (b) standart hataları (SH), tahmin değerine ilişkin güven aralıkları ve odds (ψ) oranları ile P değerleri	44
Çizelge 4.5. Bazı faktörlerin absorbsiyon değerlerine etkisine ait en küçük kareler (EKKO) ortalamaları, bunların standart hataları (SH) ile P değerleri.....	44

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Hayvansal üretim yapan işletmelerde en önemli ekonomik kayıplardan birisi enfeksiyöz hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Enfeksiyöz hastalıklar içerisinde de aborta yol açan hastalıklar önemli bir yer tutmaktadır. Yavru verimini direkt etkileyen abortus vakaları hem yetiştirici hem de ülke ekonomisi açısından önemlidir.

Ülkemizde koyunlarda görülen ve aborta yol açan bakteriyel hastalıklar arasında brucellosis, campylobacteriosis, leptospirosis, salmonellosis, listeriosis, chlamydiosis ve Q hummasını sayabiliriz. Önemli ekonomik kayıpların yanı sıra bu hastalıklardan zoonotik nitelik taşıyan enfeksiyonlar halk sağlığını da tehdit etmektedir. Öte yandan Q humması etkeni olan *Coxiella burnetii* biyolojik saldırı amacıyla kullanılabilir ajanlar içerisinde kategori B'de yer almaktadır.

Q humması Antartika ve Yeni Zelanda dışında araştırma yapılan tüm ülkelerden bildirilmiştir. Ülkemizde de hem hayvan hem de halk sağlığı açısından önemli bir enfeksiyöz hastalık olan Q humması koyun, keçi, sığır, köpek, kedi, vahşi memeliler ve kuşları etkilemektedir. Q humması koyun, keçi ve sığırlarda nekrotik plasentitis, abortus, prematüre doğum, ölü ve zayıf yavru doğumları, metritis infertilite ile karakterize bulaşıcı enfeksiyöz bir hastalıktır. İnsanlarda kronik ve akut formda enfeksiyon oluşabilmektedir. Akut formda ateş, pnömoni granümatöz hepatitis, kronik formda endokarditis görülür. Hamile kadınlarda plasentite ve çoğu kez premature doğumlara, gelişme geriliğine, spontan aborta veya fetal ölümlere sebep olabilmektedir. Sığır, koyun ve keçi primer rezervuar, kedi, köpek vahşi memeliler, kuşlar ve keneler doğal rezervuar konumundadırlar. Kenelerin etkenin hayvanlar arasında taşınmasında ve çevreye yayılmasında önemli rol oynadığı bildirilmektedir (McQuiston, 2002; Maurin, 1999; Fournier, 1998).

C. burnetii enfeksiyonunun teşhisi, izolasyonu ve identifikasyonuna yönelik direkt yöntem kullanıldığı gibi etkene karşı oluşan antikorların saptandığı serolojik testlere dayalı indirekt yöntemler de kullanılabilir. Ayrıca teşhiste moleküler yöntemler de kullanılmaktadır. İzolasyon için biyogüvenlik seviyesi 3 laboratuvarlara ve hücre kültüründe deneyimli personele ihtiyaç duyulduğu için zor ve zaman alıcıdır. Bu nedenle teşhis amacıyla tüm dünyada en yaygın olarak serolojik yöntemler kullanılmaktadır. CFT, ELISA, IFT en sık kullanılan serolojik testlerdir. Çeşitli araştırmacılar CFT'nin düşük sensitiviteye sahip olduğunu ancak doğal enfekte olmuş sürülerde sürü bazında teşhis için CFT'nin kullanışlı olduğunu bildirmektedirler. Peter ve ark. (1987), ELISA ve IFT, CFT'ye göre

yüksek sensitiviteye sahiptir. Hemolitik ve anti-komplementer serumlar ile de uygulanabileceği bildirilmiştir. ELISA, IFA ve CFT'nin duyarlılık oranları sırayla; % 94, % 91 ve % 78 olarak bildirilmiştir. Jasper ve ark. (1994), farklı hayvan türlerinden elde edilen serumlarda *C. burnetii*'ye karşı oluşmuş antikorların saptanması için monoklonal antikora dayalı cELISA ile yapılan çalışmada cELISA'nın sensitivite ve spesifitesi koyunlarda % 100 ve % 93 bulunmuştur. Behymer ve ark. (1986) ise ELISA'nın sensitivitesi % 97.8, spesifitesini % 100 olarak saptamışlardır.

Mezbaha çalışanları, veteriner hekimler, çiftlik çalışanları, laboratuvar çalışanları mesleki risk grubundadırlar. Ülkemizde de yapılmış birçok çalışmada hem hayvanlarda hem de risk grubundaki insanlarda *Coxiella burnetii* antikorları saptanmıştır. Bu çalışmalardan Kalender (2001), abort yapmış koyunlarda % 38.59 ve abort yapmamış koyunlarda % 11.01 seropozitiflik, Özyer ve ark. (1990) infertil dişi sığırlarda % 36.45, mezbaha çalışanlarında % 16, veteriner hekimlerde % 4, laboratuvar çalışanlarında % 8 seropozitiflik bildirmişlerdir.

Bu çalışma ile Çanakkale, Ayvacık ilçesinde koyun yetiştiriciliği yapılan işletmelerdeki koyunların *C. burnetii*'ye karşı oluşmuş antikorlar yönünden, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olan ELISA testi ile incelenmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen bulgular ile koyunlarda infeksiyöz hastalıklardan biri olan Q hummasına bağlı meydana gelen ekonomik kayıpların kontrol ve eradikasyonuna katkıda bulunulması, zoonoz bir infeksiyon olan Q hummasının toplum sağlığı yönünden çalışmaya konu olan bölgede risk oluşturacak düzeyde olup olmadığını ortaya koymak amaçlanmıştır.

BÖLÜM 2

ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Tanım

Q humması intraselüler bir bakteri olan *Coxiella burnetii* tarafından oluşturulan, koyunlarda, keçilerde, sığırlarda nekrotik plasentitis, abortus, prematüre doğum, ölü veya zayıf yavru doğumları, metritis ve infertiliteye neden olan bir hastalıktır. Hayvanlarda genelde asemptomatik seyreden, insanlarda daha çok pneumoni ve granülomatöz hepatit, endokardite, hamile kadınlarda plasentitis ve çoğu kez prematüre doğumlara, gelişme geriliğine ve fetal ölümlere sebep olan zoonoz bir enfeksiyondur. (Agger ve ark., 2010; Raju ve ark., 1988; Maurin ve Raoult, 1999; Kazar, 2005). Biyolojik saldırı amacı ile kullanılacak ajanlar içerisinde de Kategori B' de yer almaktadır (Yeşilbağ, 2002).

2.2. Tarihçe

Q humması terimi ilk olarak 1937'de Avustralya'nın Brisbane şehrinde, nedeni belirlenemeyen hummalı mezbaha çalışanlarında görülen hastalık üzerine Edward Hollbrok Derrick tarafından şüpheli anlamına gelen Query kelimesinin baş harfini kullanarak Q fever yani Q humması olarak kullanılmıştır. Edward Hollbrok Derrick 1935 yılında Brisbane'da Queensland Sağlık Departmanı Mikrobiyoloji ve Patoloji Laboratuvarının Direktörü olarak mezbaha çalışanlarında görülen tanımlanamayan ateşi araştırmaya başlamıştır. Kobaylarda deneysel hastalık oluşturmaya çalışmış ancak ne etken izolasyonunu başarabilmiş ne de gözlemleyebilmiştir. Bu nedenle etiyolojik ajanın bir virüs olabileceğini düşünmüştür. Machforlane Burnet ve asistanı Mavis Freeman, Derrick'in göndermiş olduğu enfeksiyöz materyalden virüs olduğu sanılan etkeni kobaylarda hastalık geliştirerek, ilk kez etkenin riketsiyal orijinli olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Burnet ve asistanı, kobay, fare ve maymunların dalaklarından alınan örnekleri hematoxylen-eosin ile boyamış ve granüler materyal ile dolu intraselüler vakuoller saptamışlardır. 1936 yılında Herald Rea Cox, Rocky dağları laboratuvarında 9 mil hastalığından sorumlu etkenin filtrelerden geçtiğini, hem virüs hem de riketsia özellikleri gösterdiğini açıklamıştır. 1938'de Cox ve arkadaşları embriyolu yumurtada enfeksiyon etkenini üretmeyi başarmışlardır. Montana'daki ve Brisbane'deki laboratuvarların ortak çalışmaları sonucu etkenin bir riketsiya olduğu ve 9 mil hastalığı ile Q hummasının etkeninin aynı olduğu ortaya çıkarılmıştır. İlk olarak *Riketsiya burnetii* olarak isimlendirilen etken 1938 yılında Cernilius V. Philip tarafından farklı bir riketsiya türü olduğunun bildirmesi ile Cox ve Burnet onuruna *Coxiella burnetii* olarak isimlendirilmiştir

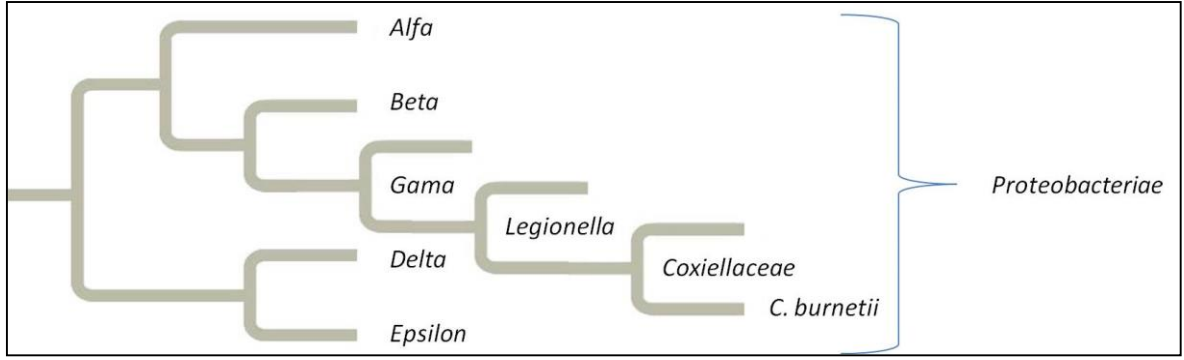
(Derrick, 1937; Baca ve Paretsky, 1983; Peter ve ark. 1987; Maurin ve Raoult, 1999; Woldehiwet, 2004).

II. Dünya Savaşı yıllarında Akdeniz Bölgesindeki Alman askerlerinde bronkopnömoni olgularının bildirilmesi ve daha sonra 1943-44 yıllarının kış sezonunda İtalya, Korsika, Ukrayna, Kırım, Bulgaristan ve Yunanistan'daki askeri birliklerde görülen atipik pnömoni tablosu nedeniyle etkenin teşhisine yönelik yapılan çalışmalarda hastalığın Q humması olduğu saptanmıştır. Bu nedenle Q humma, Balkan Gribi olarak da anılmaktadır (Kılıç ve Çelebi, 2008).

2.3. Etiyoloji

C. burnetii küçük, Gram-negatif obligat intraselüler bir bakteridir. 0.2 – 0.4 x 0.4-1µm boyutlarında pleomorfik kırmızı çomak şeklinde Gram-negatif bakteri duvarına benzer bir membrana sahip olsa da Gram boyama tekniği ile boyanmaz (Fourneir ve ark., 1998; Maurin ve Raoult, 1999; OIE, 2008). Giemsa, modifiye Ziehl-Nelson, Castaneda ve Machiavello teknikleri ile daha iyi boyanır (Arda ve ark., 1992; Rodolakis, 2006; OIE, 2008). En hızlı yöntem Gimenezdir; çünkü ayırım için asit solüsyonu içermektedir (OIE, 2008). Boyalı preparatlarda, morfolojik olarak brucella ve koyunların enzootik abortus etkenine *Chlamydophila abortus* a benzerler (Arda ve ark., 1992; OIE, 2008). Stamp boyama yöntemi ile hepsi kırmızı renge boyanırlar. Ancak, genellikle, *C. abortus*'den büyük ve brucelladan da küçüktürler (Arda ve ark., 1992). Aynı metotla yapılan boyamalarda *C. abortus* daha keskin hatlara sahip, yuvarlak, küçük damlacık benzeri şekilde görülür (OIE, 2008).

C. burnetii pozitif lamaları *C. abortus* ve brucella ayırımı için kullanılmalıdır (OIE, 2008). *C. burnetii* akselik mediumda üremediği ve uzun bir süre kenelerde saptandığı için *Rickettsiales* cinsinde *Rickettsiaceae* ailesinde *Rickettsiae* sınıfında *Rickettsiae* ve *Rochalimaea* genusunda sınıflandırılmıştır (Aitken, 1991; Maurin ve Raoult, 1999). Daha sonra 16S rRNA sekans analizine dayalı filogenetik araştırmalar göstermiştir ki *Coxiella* genusu *Proteobacteriae* gamma alt sınıfının *Legionella* takımının *Coxiellaceae* ailesi içerisinde yer almaktadır (Weisburg ve ark., 1989; Maurin ve Raoult, 1999).



Şekil 2.1. *C. burnetii*'nin genetik klasifikasyon sonucuna göre taksonomisi

C. burnetii küçük spor benzeri, dirençli form oluşturması ile riketsialardan ayrılır. Bu yapı bakterilerdeki spordan farklı bir özellik taşımaktadır ve üremesi ile ilgili olmayıp tamamen bulaşmada rol almaktadır. *C. burnetii*'nin önemli bir karakteristiği Faz I ve Faz II olmak üzere iki antijenik varyasyona sahip olmasıdır. Bu özellik enterobakterilerin smoo-rough varyasyonuna benzer. Faz I enfekte hayvan, insan ve artropodlarda görülen doğal fazdır (Maurin ve Raoult, 1999). Yüksek enfektivite özelliğine sahiptir ve tek bir bakteri insanlarda infeksiyon oluşturabilmektedir (Fournier ve ark., 1998). Faz II ise laboratuvarında hücre kültürü veya embriyolu yumurtalarda seri pasajlamalar sonucu görülür. Faz I ve Faz II karşılaştırıldığında LPS'de (lipopolisakarid) şeker kompozisyonundaki farklılaşmadan ötürü meydana geldiği gözlenmiştir. Bu fenomen *C. burnetii*'nin en önemli virulans determinantı olan LPS sentezinden sorumlu genlerde meydana gelen mutasyona bağlıdır (Maurin ve Raoult, 1999; Woldehiwet, 2004; Brom ve ark., 2015).

LPS'ler genelde Gram-negatif bakteri hücrelerinde bulunan kompleks makromoleküllerdir. Gram-negatif bakterilerinin hücre duvarlarının yaklaşık % 75'ini oluştururlar. Bu yapılar bakteriyofajların bağlandığı, konakçının bağışıklık hücreleri tarafından eleme edilmesi için bakterinin tanınmasını sağlayan yapılardır. Aynı zamanda bakteriler için önemli bir virulens belirleyici moleküllerdir. Bu yapılar bakterilerin patojenik gücünü oluşturan önemli bir parça olmasına karşın diğer taraftan konakçıda eleme edilmesine de neden olmaktadır. Gram-negatif bakteriler için bu moleküller çevresel koşullara göre bakterinin Faz varyasyonunun belirlenmesinde anahtar görevi gören geri dönüşümlü bir mekanizmanın oluşmasını sağlarlar. Buna karşın *C. burnetii*'de bu Faz varyasyonu geri dönüşümsüz gerçekleşmektedir (Toman ve ark., 2012). Faz I' den Faz II' ye geçiş kromozomal delesyon ile meydana gelmektedir ve kalıcı nitelik taşımaktadır. Ancak Faz II formdaki etken canlı bir konağa enjekte edildiğinde tekrar Faz I' e dönüşebilmektedir (Bouvery-Arricau ve Rodolakis, 2005; Parker, 2006). LPS, Faz I' de L-virenoz,

dehydrohydroxystreptose ve galaktozamin uranyl- α -(1-6)-glukozamin içerirken Faz II ise içermez (Maurin ve Raoult, 1999; Baca ve Paretsky, 1983; Bouvery-Arricau ve ark., 2005). *C. burnetii*'nin LPS'i enterobakterilerin endotoksinlerinden 100-1000 kat daha az endotoksik aktiviteye sahiptir. Ancak inflamatuvar sitokinlerin ve makrofajların uyarılması için yeterlidir.

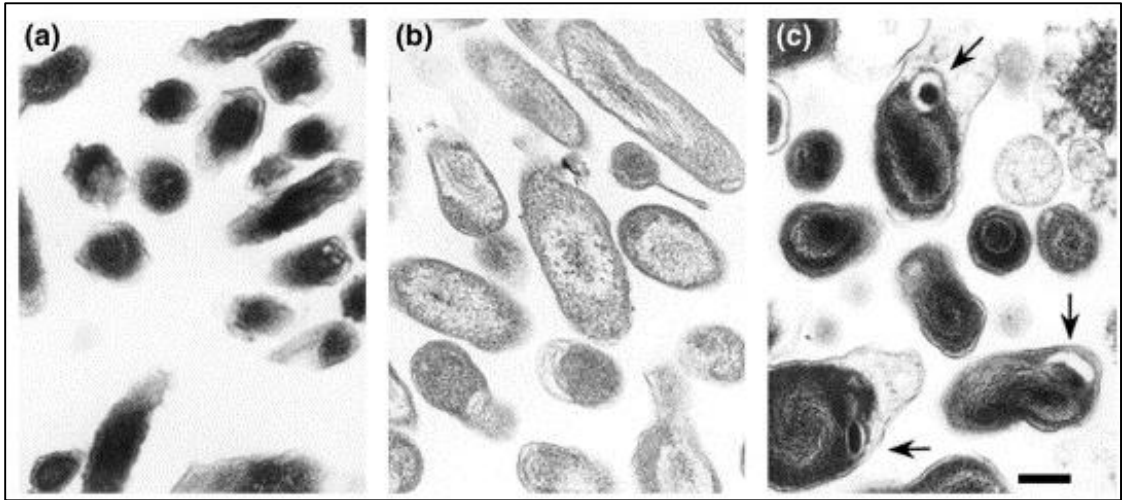
Bununla birlikte Faz I antijeni güçlü immünojenik etki oluştururken Faz II zayıf bir immünojendir. Araştırmalar bu antijenik varyasyon sayesinde etkenin immün sistemi bypass ettiğini destekler niteliktedir. Akut Q humması infeksiyonlarında IgM hem Faz I hem Faz II'ye karşı gelişirken, IgG yalnızca Faz II'ye karşı oluşmaktadır. IgG ise kronik Q humması olgularında Faz I ve Faz II'de yükselir (Bouvery-Arricau ve Rodolakis, 2005; Guigno ve ark., 1992; Hunt ve ark., 1983; Marrie, 2003; Cutler ve ark., 2007; Dupuis ve ark., 1985).

C. burnetii ökaryotik hücrelere *Legionella pneumophila* ve *M. tuberculosis* gibi CR3 reseptörünü kullanarak konakçı hücreye girer. Fakat Faz II sadece CR3 kullanırken, Faz I monositlere de bağlanarak CR3 reseptörü ile hücre içine girişi bloke eder. Faz I monosit ve makrofajların içinde yaşamını sürdürebilirken Faz II hızlı bir şekilde fagolizozomal yolla lize edilir. Hücreye zayıf bir şekilde bağlanan etken (Faz I) pasif yolla (fagositoz) hücre içine alınır. İnfekte fagozom hızla lizozomlarla birleşerek fagolizozomu oluşturur. *C. burnetii*'nin üreyebilmesi için düşük pH değeri gereklidir. Fagolizozomların da pH değeri 4.7- 5.2 arasındadır ve fagolizozomlarda 6 ay kadar canlılığını koruyabilmektedir. Bu aşamadan sonra *C. burnetii*'nin hücre içinde iki farklı formu gözlenir (Maurin ve Raoult, 1999; Baca ve Paretsky, 1983). Small - Cell varyant (SCV: Küçük hücre formu) ve Large – Cell varyant (LCV: Büyük hücre formu). İki form arasında morfolojik, boyut, peptidoglikan yapısı ve osmotik basınca karşı direnç farklılıkları bulunmaktadır. SCV 204-450 nm boyutlarında kırmızı keskin hatlara sahiptir. LCV ler ise 2 μ m den büyük daha pleomorfik daha oval, granüler bazen fibriler sitoplazmalı gözlenmektedir. Hem LCV hem de SCV tipik Gram-negatif hücre duvarına sahiptirler. SCV metabolik olarak inaktiftir. SCV' nin periplazmik aralığında protein ve peptidoglikana bağlanan yoğun bir materyalin varlığı ile kalın bir hücre duvar yapısı (LCV' ye göre 2.7 kat daha yoğun) bu formun fiziksel ve kimyasal strese daha dirençli olmasını sağlamaktadır (Fourneir ve ark., 1998; Maurin ve Raoult, 1999). SCV formu hem dış ortam koşullarına dirençlilik kazandırmakta hem de rüzgârlar ile taşınabilecek kadar da küçük bir yapı kazandırmaktadır (Waag, 2007; Kılıç ve Çelebi, 2008).

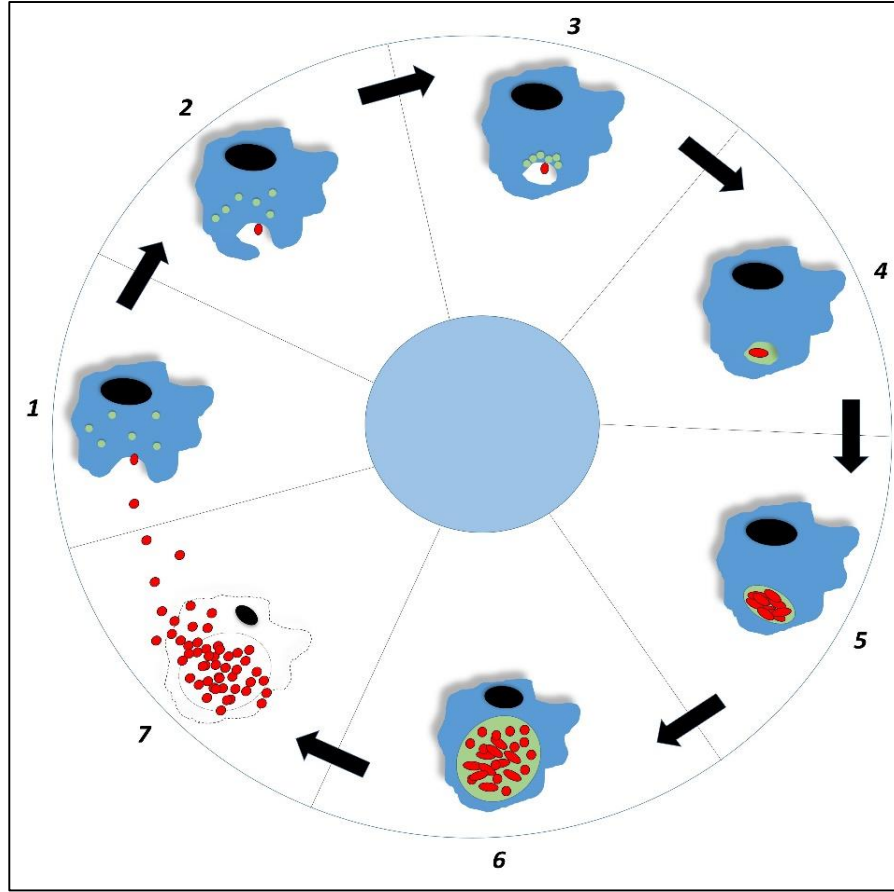
Konağın fagositik hücre membranlarına bağlanan SCV' ler fagolizozomal birleşme sonrasında asit aktivasyonu ile LCV formuna öncülük eder. Böylece *C. burnetii*'nin

metabolik olarak aktif intraselüler formu ortaya çıkmış olur. LCV'lerin içerisinde daha sonra spor benzeri yapı (Spor-Like Larticuls-SLP) oluşmaya başlar. Küçük yoğun hücre (Small Dens Cell-SDC) olarak tanımlanan bu farklılaşma bakterinin spor benzeri dirençli formuna öncülük etmektedir. SDC'ler asimetrik pozisyonda oluşmaya başlar ve morfolojik olarak LCV'lerin sitoplazmalarından ayırt edilebilir. SDC'ler daha sonra metabolik olarak inaktif SCV'lerin gelişmesini sağlar (Bouvery-Arricau ve Rodolakis, 2005). SCV'ler hücre duvarını UV, ısı, kurutma, sonikasyon, basınç gibi fiziksel, amonyum klorid, dezenfektanlar, düşük-yüksek pH gibi kimyasal faktörlere dolayısıyla çevre koşullarına daha dirençli yapmaktadır.

Şekil 2.3.'de *C. burnetii*'nin yaşam döngüsü görülmektedir. Evre 1 ve 2'de SCV formunun makrofaj içerisine girişi, evre 3'de konak hücrede fagozom içerisine alınmış etken ve çevresindeki lizozomlar, evre 4'de fagolizozomun lizozomlar tarafından asidifikasyonu ve SCV formundan LCV formuna dönüşümü, evre 5'de LCV replikasyonu, evre 6'da LCV formundaki etkenlerin SCV formuna metamorfozu, evre 7'de SCV formlarının konak hücreni lize ederek hücre dışına çıkışı gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Elektron mikroskopunda SVC (a), LCV (b) ve SLP (c) görüntüleri (Heinzen, 1999)



Şekil 2.3. *C. burnetii*' nin yaşam döngüsü (Toman, 2012'den yararlanılarak tekrar şematize edilmiştir)

Bakterinin bu ekstraselüler formu tozda 120 gün, kuru kene dışkısında 19 ay, kum ve çamur içerisinde 8-9 ay, şehir suyunda 30-36 ay, 15-20 °C'deki hayvan yapağı ve postlarında 7-10 ay, soğuk depolanan etlerde bir aydan daha uzun süre enfektivitesini koruyabilmektedir. Ayrıca klinik örneklerden kurumuş balgamda 30 gün, enfekte kobay idrarında 49 gün, liyofilize suşlarda ise en az 8 yıl enfektivitesini koruduğu bildirilmektedir (Heinzen ve ark., 1997). ABD' de sütlerde bakterinin varlığı ve pastörizasyon işleminin geliştirilmesi üzerine yapılan çalışmalar, laboratuvaradaki bakteriyel süspansiyonların (1 ml gibi küçük hacimlerin) 80 °C'de bir saat sıcaklık uygulaması ile inaktive edilmesi gerektiğini göstermiştir. Nemli ortamda sıcaklık uygulamasına etken daha duyarlıdır ve 100 °C'de yedi saniyede bakteri ölmektedir. Spor benzeri yapı nedeniyle klinik ve hücre kültürü örneklerine 130 °C 60 dakika basınçlı buhar ile sterilizasyon işlemi uygulanmalıdır. Süt içerisinde uzun süre (1-2 ay) canlı kalabilir ve 63-66°C'de 30 dakika olarak uygulanan pastörizasyon işlemine kısmen dirençli olduğundan 71.7 °C'de 15 saniye süreyle pastörizasyon işlemi uygulanmalıdır. Etkenin dirençliliğine yönelik yapılan çalışmalarda hipoklorit, formalin ve

fenolik dezenfektanlara karşı elde edilen duyarlılık sonuçları değişkenlik göstermektedir. SCV, en az 30 dakika süreyle uygulandığında % 70 etanol, % 5 kloroform ve onaylı hastane dezenfektanlarına duyarlıdır. Formalinin düşük konsantrasyonlarına (% 0.2) uzun süre (>48 saat) dayanmasına rağmen, % 0.5 formol içinde 24 saatte ölmektedir. Bakteri, % 0.4 fenolde ise birkaç gün ve % 1 fenolde ise bir saat canlı kalmaktadır. Lizol (% 1), hipoklorit (% 0.05) ve hidrojen peroksit (% 5) ise duyarlıdır. SCV formun küçük olması nedeniyle 0.40 µm çaplı filtrelerden geçebilir ve bu nedenle filtre ile sterilizasyon işleminde daha küçük por çaplı (0.22 µm) filtreler kullanılmalıdır. Bakterinin formaldehite (% 2) duyarlı olduğu bildirilmesine rağmen, 4-5 ay süreyle formaldehitte saklanan doku örneklerinden ve fikse edilmiş parafinize dokulardan da *C. burnetii*'nin izole edildiği bildirilmiştir (McCaul ve ark., 1991; Heinzen ve ark., 1997, 1999; Kılıç ve Çelebi, 2008).

Çizelge 2.1. SCV ve LCV formlarına ilişkin temel farklılıklar

	SCV	LCV	Kaynak
	0.2–0.5 µm	≥1.0 µm	Heinzen, 1997
	Keskin hatlı küçük dairesel	Pleomorfik	Heinzen, 1997
	Yoğunlaşmış kromatin	Dağınık kromatin	Heinzen, 1997
Özellikler	Düşük metabolik aktivite	Yüksek metabolik aktivite	McCaul, 1981
	Seyrek replikasyon	Aktif replikasyon	McCaul, 1991
	Çevresel strese dirençli	Çevresel strese duyarlı	Amano, 1984 Maurin, 1999

Heinzen ve ark. (1999)'nın yayınından yararlanılarak oluşturulmuştur

C. burnetii 6 (I – VI) genomik gruba sahiptir. Bu genomik gruplar 38 *C. burnetii* izolatından elde edilen DNA'larda restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP) analizi ile yapılan araştırmalarda tanımlanmıştır. *C. burnetii*'nin genomik boyutu 1.5 – 2.4 Mb'dır. 9 mil etkeni de 2.1 Mb olarak bulunmuştur.

C. burnetii DNA'sında 11 kromozomal gen saptanmış olup, *E. coli*' den ekstraksiyonu yapılmıştır. Bunlar;

Citrate (sitrata) sentez geni: *gltA*

Superoxid dismutaz geni: *sodB*

14 kDa'luk ısı şok proteini geni: *htpA*

62 kDa'luk ısı şok protein geni: *htpB*

27 kDa'lık yüzey antijen geni: omp
Aspartat karbamil transferans geni: pyrB
Sensor protein geni: qrsA
Isı şok protein geni: dnaJ
Kapsül indüksiyon protein geni : mucZ
Seryl t-RNA sentez geni serS
Fosfomannomutaz geni algC

C. burnetii genomu 36'dan 42 Kb' a kadar uzunluklara sahip 4 plazmid içermektedir (Bouvery-Arricau ve Rodolakis, 2005).

İlk tanımlanan QpH1 plazmididir ve 36 Kb uzunluğunda bir ile üç kadar kopyası bulunmaktadır; I, II, III genomik gruplarında saptanmıştır. Her bakteri hücrelerinde 1-3 kopyası bulunmaktadır. Bu plazmid insanda akut Q humması olgularından, hayvan ve kenelerden elde edilen isolatlarda saptanmıştır.

39 Kb uzunluğundaki ikinci plazmid QpRS dir. V genomik grupta saptanmıştır. Bu plazmid abort yapan koyunlar ile endokartitis ve kronik Q humması olgularından izole edilen etkenlerde saptanmıştır.

42 Kb büyüklüğündeki diğer plazmid ise QpAG'dir. Sadece V genomik grupta saptanmıştır. Kemirgenlerden izole edilen etkenlerde saptanmıştır. Ancak henüz patojenitesi hakkında tam bir bilgiye ulaşılamamıştır.

QpDV plasmidi son zamanlarda bulunmuştur. 33 Kb büyüklüğündedir. Bu plasmid Fransa'da endokarditisli hastalardan elde edilen isolatlarda saptanmıştır (Maurin ve Raoult, 1999).

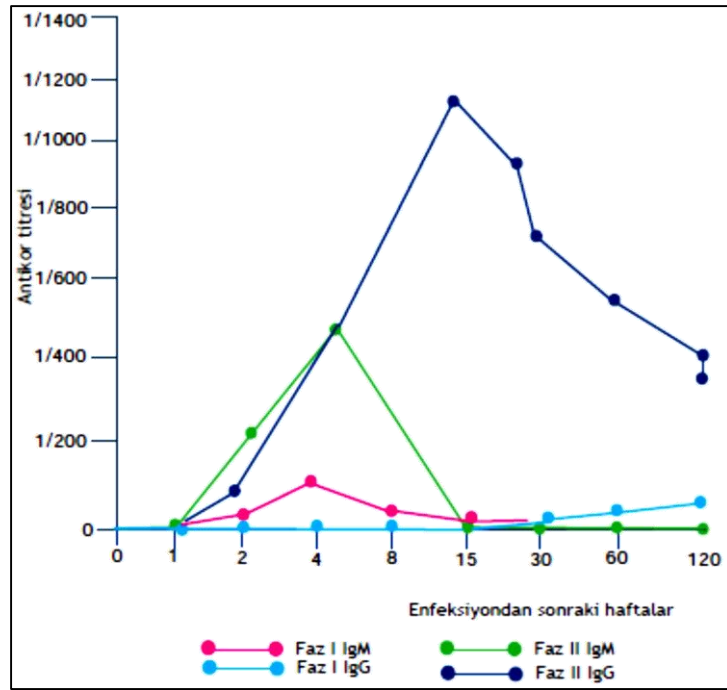
Ayrıca plasmidsiz *C. burnetii* etkenlerinin de izole edildiği bildirilmiş ve Scurry izolatu olarak adlandırılmıştır. Bu isolatların hepsi Q humması endokartitisi olgularından elde edilmiştir. Ancak QpRS plazmidine benzer DNA dizilimine sahip kromozoma entegre plazmid DNA fragmanları saptanmış ve klonlanmıştır ve bu plazmidler de genomik grup V' de bulunmaktadır (Maurin ve Raoult, 1999).

Genetik varyasyonlar virulensle ilişkilidir. Genomik grup I, II ve III kene, hayvan ve insanlarda akut Q humması isolatlarından teşhis edilmiş ve akut türler olarak ifade edilmektedirler. Ancak IV ve V genomik gruplar Q humması endokartitisiyle ilgilidir ve kronik türler olarak belirtilmiştir. Utah, Dugway'de yabani kemirgenlerden elde edilen grup VI isolatları bilinmeyen patojenlerdir. QpH1 plasmidi I, II ve III genomik gruplarında bulunmuştur ve akut *C. burnetii* türleriyle ilişkilendirilmiştir. Buna karşın genomik grup IV' de QpRS plasmidi bulunmuştur ve kronik türlerle ilişkilendirilmiştir. Son araştırmalar akut

veya kronik Q humması olgularının oluşmasında konakçı predispoze faktörlerinin genomik varyasyonlara nazaran daha önemli olduğunu destekler niteliktedir. Bununla birlikte son veriler genetik varyasyonun izolatin coğrafik kaynağının klinik bulgulardan daha yakın bir ilişkisinin bulunduğunu göstermektedir (Maurin ve Raoult, 1999).

Kronik ve akut ayırımında, IFA ile Faz II antijenine karşı oluşan IgM antikor titresi >1:50 kronik, IgG antikor titresi >1:200 ise akut enfeksiyon, hem Faz I ve Faz II antijenine karşı oluşan IgG antikor titresi >1:1600 ise kronik enfeksiyon olarak tanı konulmaktadır (Cutler ve ark., 2007).

C. burnetii'ye karşı hem humoral hem de hücrel immün yanıt gelişmektedir. Deneysel çalışmalar, enfeksiyondan korunmada her iki yanıtın da önemli olduğunu, ancak hücrel immüitenin kritik rol oynadığını göstermiştir. Hümorale immün yanıt ise bağışıklık sürecini hızlandırmaktadır. Akut Q hummasında hücrel immün yanıt daha önemli rol oynamakta ancak bakteriyi eradike edememektedir. Kronik enfeksiyonda ise hücrel immün yanıtta bir azalma söz konusudur. HIV, malignite gibi immün sistemi baskılayan durumlarda ve gebelikte hücrel immüitenin azalması nedeniyle *C. burnetii* eradike edilemez ve kronik enfeksiyon gelişir. Yapılan deneysel çalışmalarda, hücrel immünite *C. burnetii*'nin çoğalmasının kontrolünde kritik rol oynarken, hümorale immüitenin *C. burnetii*'nin fagositoza veya makrofajlar tarafından yıkılmasına daha duyarlı olmasında etkili olduğu gösterilmiştir.



Şekil 2.4. *C. burnetii*'nin Faz varyasyonlarına göre antikor yanıtı (Kılıç ve Çelebi, 2008)

Q humması infeksiyonunun ortadan kaldırılmasında farklı sitokinler rol oynamaktadır. Akut infeksiyonu takiben TLR4 sitokin yanıtını düzenler. IF- γ ve TNF monosit-makrofajlar da *C. burnetii*'nin öldürülmesini tetiklerken, IL-10 gibi bazı sitokinler monositler de bakterinin replikasyonunu sağlamaktadır. Bu nedenle IL-10 düzeyleri ile Q hummasının klinik belirtileri ve relaps gelişimi arasında bir ilişki söz konusudur. Kronik Q humması olgularındaki IL-10 düzeylerinin akut olgulardakine göre daha yüksek olduğu ve relaps gelişen olguların monositlerinin aşırı miktarda IL-10 sentezlediği gösterilmiştir. Akut Q hummasında Faz I ve Faz II antijenlere karşı IgM antikorları gelişirken, Faz II antijenlere karşı sadece IgG antikorları oluşur ve hızlı bir şekilde yükselir (Şekil 2.4.). Konvelesan döneme geçişle birlikte Faz I antikorların düzeylerinde hızlı bir düşüş görülür. Kronik Q hummasında ise hem Faz I hem de Faz II antijenlere karşı antikor yanıtı (IgG ve IgA) gelişir ancak Faz I antikor düzeyleri sürekli antijenik stimülasyon nedeniyle daha yüksektir. Faz I *C. burnetii*'ye karşı gelişen antikorlar akut infeksiyonun bakteriyemik döneminde etkenin kandan uzaklaştırılmasında kısmen yararlı olmasına rağmen, kronik evrede etkisizdir. Kronik hastalıkta yüksek düzeydeki Faz I ve daha düşük düzeydeki Faz II IgG, IgM ve IgA antikorlarının varlığına karşın *C. burnetii* çoğalmaya devam eder. Primer semptomatik infeksiyon (akut Q humması) genellikle immün yeterli bireylerde iyileşmeyle sonuçlanırken, immün yetmezliği olanlarda antikor yanıtına rağmen bakterinin çoğalması engellenemez ve infeksiyon kronikleşir (Kılıç ve Çelebi, 2008).

2.4. Epidemiyoloji

İnfeksiyonun ve klinik tablonun oluşmasında etkenin vücuda giriş miktarı, konağa giriş yolu, konak ve suşa ait faktörler etkili olmaktadır. Solunum yolu ve kene ısırığı yolu ile deriden giren etken lokal immün sistem mekanizmaları ile elemine edilememektedir. Etkenin vücuda girişini takiben giriş yolundan bağımsız bir şekilde hematogen yolla karaciğer, dalak, akciğer, kemik iliği ve dişi genital organlarına yayılım gösterir (Kılıç ve Çelebi, 2008).

Q hummasının epidemiyolojisinde etkenin çevre koşullarına dayanıklı olması ve virulansın yüksek olması önemli belirleyici unsurlardır. Keneler *C. burnetii*'nin doğadaki ana rezervuarı ve vektörü olarak kabul edilmektedir (Maurin ve Raoult, 1999).

C. burnetii'nin hayvanlarda yaygın bir bulaşma yolu kene ısırığı ile olmaktadır. İnfekte hayvanın kanıyla etken keneye geçer. Sindirim kanalı, bağırsak epiteli ve salgı bezleri enfekte olan kene başka konakçıyı ısırarak enfekte eder. Etkeni taşıyan kene ayrıca

dışkısıyla deriye etkeni bulaştırır. Bu şekilde derinin hasarlı bölgelerinden ya da kaşınma suretiyle etken vücuda girebilmektedir.

C. burnetii 40'ın üzerinde kene türünden izole edilmiştir. İlk olarak Amerika'nın Montana eyaletinde yapılan bir çalışmada *Dermacentor andersoni* türünde bulunmuştur. Köpeklerde *Rhipicephalus sanguineus*, keseli sıçanlarda *Haemaphysalis humerosa*, kangrularda *Amblyomma triguttatum* ve ABD'nin birçok bölgesinden toplanan kene türleri de bunlara dahildir. Bu türler ayrıca *Dermacentor occidentalis*, *Amblyomma americanum*, *Haemaphysalis leporis-palustris*, *Ixodes dentatus* ve *Otobius magnini*'yi de kapsamaktadır. İnfekte kobaylarda enfekte olmayanlara *C. burnetii*'nin kene ısırığı ile bulaştırılması deneysel olarak *Ixodes holocyclus*, *Haemaphysalis bispinosa* ve *Rhipicephalus sanguineus* türleriyle gerçekleştirilmiştir. Etkenin deneysel infeksiyon ile kenelere bulaştırılması ise *Dermacentor andersoni* türünde uygulanmıştır. Etken enfekte kenelerin mide veya orta sindirim kanalı hücrelerinde üreyebilmektedir. Bu arthropodlar aynı zamanda kan emme esnasında konakçının derisi üzerine dışkıları ile yığınlar halinde *C. burnetii*'yi saçarlar. Kenelerin ovaryumlarında da infeksiyon kanıtlanmıştır. Bu durum kene popülasyonunda kalıcı olan *C. burnetii* infeksiyonuna yol açar ve yavruların gelişme aşamasında enfekte olmalarına neden olur. Memelilerde olduğu gibi kenelerde de Faz I varyasyonu bulunmaktadır. Çiftlik hayvanlarında kenelerin *C. burnetii* infeksiyonunun doğal döngüsünde gerekli olmadığı düşünülmektedir ve yakın temas halinde bulaşma için birçok olasılık olduğu bildirilmektedir. Aksine keneler, yabani omurgalılarda (özellikle kemirgenler ve vahşi kuşlar) coxiellosis'in bulaşmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra *C. burnetii*'nin pire, bit ve sinek dahil diğer arthropodlardan izole edilebileceği de belirtilmiştir. Bununla birlikte koyun, sığır ve kemirgenlerden toplanan diğer arthropodların kapsamlı incelemeleri sonucunda *C. burnetii* izole edilememiştir. Bu arthropodların *C. burnetii*'nin doğal yaşam döngüsündeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Kene ısırığı yolu ile *C. burnetii*'nin insanlara bulaşması olasılığı ise nadir olarak bildirilmiştir. Arthropod kaynaklı bir hastalık olsa dahi insanlardaki Q humması diğer rickettsial hastalıklara nazaran çok daha nadirdir. Bit, pire, sinek ve sivrisinek gibi arthropodların da etkenin insanlara bulaşmasında rol alıp almadığı yönünde yapılan çalışmalardan henüz sonuç alınamamıştır (Maurin ve Raoult, 1999).

Etken enfekte hayvanların sütü, dışkısı, idrarı, doğum sonrası sıvı ve atıklarında yüksek miktarlarda bulunmaktadır (Woldehiwet, 2004). İnsanlardaki en önemli bulaşma şekli etkenle kontamine aerosollerin solunması yolu ile gerçekleştiği birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir. İnsanlar evcil kanatlıların yumurtalarını çiğ olarak tüketerek veya

kontamine aerosollerini soluyarak *C. burnetii* yakalanabilirler. Sığır, keçi ve koyunlar insan infeksiyonları için başlıca rezervuar olarak değerlendirilir. Epidemiyolojik veriler süt ineklerinin koyunlardan daha sık kronik olarak enfekte olduğunu göstermektedir ve bu insan infeksiyonunun en önemli kaynağını temsil etmektedir (Maurin ve Raoult, 1999; Kılıç ve Çelebi, 2008). California’da 1951 yılında yapılan çalışmalar, endemik infeksiyonun olduğu yerlerden infeksiyon görülmeyen bölgeye inek sokulması sonucunda 6 ay içinde bölgedeki sığırların % 40’ında *C. burnetii* antikoru saptanmıştır (Arda ve ark., 1992; Maurin ve Raoult, 1999). İnfekte süt sığırlarının serumlarının uzun süre takip edilmesi sonucunda bu hayvanların koyunlara nazaran daha uzun süre etkeni saçtıkları ortaya konmuştur. Süt ihtiyacının keçilerden sağlandığı bölgelerde enfekte keçilerden *C. burnetii* infeksiyonun bulaşması daha dikkat çekici düzeydedir (Maurin ve Raoult, 1999). Etken uzun süre dış ortamda canlılığını koruyabildiği için kontamine malzeme, toz ve toprak ile rüzgârlar vasıtasıyla taşınabilmektedir. İnsanlarda aerosol yol başta olmak üzere, kan transfüzyonu, intradermal enjeksiyonlar ve sindirim kanalı ile bulaşma olabilmektedir. Direkt olarak kene ısırığı yolu ile insanlarda infeksiyon oluştuğuna dair yeterli bilgi henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle insanlarda kene yolu ile bulaşma “nadir” olarak kabul edilmektedir (Kılıç ve Çelebi, 2008). Cinsel yolla bulaşma enfekte farelerde deneysel olarak saptanmıştır. Ancak insanlarda ve yabani hayvanlarda bu tür bulaşma şekli ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu nedenle daha çok bir meslek hastalığı olarak görülmektedir. Mezbaha işçileri, veteriner hekimler, doktor ve hemşireler, laboratuvar çalışanları, çiftçiler risk altındaki meslek gruplarıdır (Maurin ve Raoult, 1999).

Az sıklıkta olsa da atlarda, tavşanlarda, domuzlarda, develerde, mandalarda infeksiyon olguları bildirilmiştir. İngiltere’de sıçanların en son seroepidemiolojik incelemeleri sonucunda kahverengi yabani sıçan popülasyonunda % 7’den % 53’e varan Faz II antikor seroprevalansı saptanmıştır. Yazarlar özellikle kedi gibi evcil hayvanların doğal avları olan yabani sıçanların *C. burnetii* ’nin ana rezervuarı olabileceği varsayımında bulunmaktadırlar. Kuşlar enfekte olabilirler ve güvercinlerden, piliçlerden, kazlardan ve hindilerden *C. burnetii* izole edilmiştir. Hindistan’da kaplumbağa ve yılanlarda *C. burnetii* antikoru saptanmıştır; fakat bu hayvanlardan *C. burnetii* izole edilememiştir (Maurin ve Raoult, 1999).

Önceki çalışmalar coxiellozisin çiftlik hayvanlarında yaygın olduğunu göstermiştir. 1960’lı yıllarda çiftlik hayvanlarında pek çok seroepidemiolojik incelemeler yapılmıştır. Sığırlarda yapılan son seroepidemiolojik çalışmalar bu hayvanlarda *C. burnetii* antikor

seroprevalansının 20-30 yıl öncesinden daha yüksek olduğunu göstermiştir (Maurin ve Raoult, 1999).

Kedi ve köpekler de *C. burnetii* rezervuarlarıdır. Köpekler enfekte kenelerin ısırması, enfekte ruminantların sütünü ya da plasentasını tüketmesi, solunum yolu ile enfekte olabilirler (Arda ve ark., 1992; Maurin ve Raoult, 1999) Enfekte köpeklerle temas eden insanlarda Q hummasının olma olasılığı bildirilmiştir. Bir araştırmada Kanada köpeklerinin uteruslarından etkenin iki türü izole edilmiştir. Ayrıca Nova Scotia'da doğum yapmak üzere olan gebe kedilerle temastan sonra insan Q humması'ı vakası bildirilmiştir. Bu olay doğum yapan kedinin bulunduğu odada poker oynadıktan 2 hafta sonra ateşli hastalığın geliştiği 12 insanı kapsamaktadır. Enfekte olan insanların hepsi doğum yapan kedi ve yavrularına dokunmuşlar ve kedinin serumunda spesifik antikorlar saptanmıştır (Maurin ve Raoult, 1999).

C. burnetii ile enfekte hayvanlarda genellikle semptomatik *C. burnetii* infeksiyonları görülmez. Akut fazda *C. burnetii* varlığı kanda akciğerde, dalakta ve karaciğerde saptanır. Çoğu hayvan çoğunlukla ateş de dahil asemptomatik kalır. *C. burnetii* infeksiyonu çoğunlukla dışkı ve idrardaki sürekli etken çıkışıyla birlikte kronikleşir. Ancak hayvanlarda, insanlarda gözlenen kronik endokarditis görülmez. Dişilerin uterus ve meme dokuları, kronik *C. burnetii* infeksiyonunu başlıca yerleşim yeridir. Bu nedenle çevreye asıl etken saçılımı doğum sırasında gerçekleşmektedir. Doğum kalıntıları, özellikle plaseenta *C. burnetii* ile yoğun kontamine durumdadır. Enfekte hayvanların doğum kalıntılarında 10^9 bakteri/g miktarlarında bakteri barındırdığı bildirilmektedir (Marrie, 1990). Bulaşma süt yolu ile de olabilmektedir. Enfekte hayvanların sütlerinde 10⁵ cfu/ml düzeyinde etken bulunabilmekte ve peynir gibi süt ürünlerinde 1-2 ay enfektivitesini koruyabilmektedir. Hayvanlarda kronik *C. burnetii* infeksiyonu ile ilişkilendirilmiş tek patolojik belirti aborttur ve özellikle koyun ve keçilerde görülür. Sığırlarda ise bu genelde düşük ağırlıklı yavru doğumu ve kısırılık şeklinde gözlenir (Fourneir ve ark., 1998; Maurin ve Raoult, 1999; Berri ark., 2002; Kılıç ve Çelebi, 2008).

İntranazal yada intraperitoneal olarak *C. burnetii* enjekte edilmiş olan fareler genellikle asemptomatik kalırlar. Bununla birlikte bu hayvanlarda dalakta, karaciğerde, böbrekte ve adrenal bezlerde mononükleer granulomatöz lezyonlar geliştiği bildirilmektedir. Karaciğer ve dalakta çok sayıda bakteri saptanabilir. Granulomatöz lezyonlar birkaç hafta veya ay devam edebilir. Fareler genellikle dışkı ve idrarda sürekli saçılımın olduğu dönemde kronik olarak enfektedir. Gizli infeksiyonun yeniden ortaya çıkma olasılığı *C. burnetii* infeksiyonundan 3 ay sonra steroidlere maruz kalan beyaz farelerde gösterilmiştir. Aynı etki

daha önceden enfekte olmuş beyaz farelerin tüm vücuda ışın uygulamaları sonucu da ortaya çıkmıştır. Tam tersine *C. burnetii* infeksiyonunun reaktivasyonu daha önceden enfekte olmuş kobaylarda ortaya çıkmamıştır. Bazı araştırmacılar bu hayvan türlerinin kronik *C. burnetii* infeksiyonuna karşı doğal bir dirence sahip olduklarını bildirmişlerdir. Farelerde yürütülmüş ve Q humması'nın gelişiminde bağışıklığın rolüne ilişkin çalışmalar mevcuttur. Bir bildiride ötimik farelerin Faz I *C. burnetii* infeksiyonuna direnç gösterdiklerini oysa atimik farelerde kronik infeksiyonun şekillendiği belirtilmektedir. Farelerde *C. burnetii* inokulasyonu sonrası değişik patolojik belirtiler görülebilir.

Günümüzde Yeni Zelanda dışındaki ülkelerde infeksiyona dair çeşitli araştırmacılar tarafından birçok bildiriş yapılmıştır (Tablo 2,3,4).

Çizelge 2.2. Türkiye’de farklı bölgelerde hayvanlarda *C. burnetii* seroprevalansı

Yer	Tür	Hayvan Sayısı	Abortus	Sero-prevalans	Test	Kaynak
Burdur	Sığır	932	+	10.2	ELISA	Öztürk, 2012
Çukurova	Koyun ve Keçi	75	+	78.6	MCF	Özyer, 1990
		222	-	13.0		
	Sığır	92	+	44.5		
	318	-	11.6			
Ağrı	Koyun	456	-	22.1	MA	Leloğlu, 1977
Erzurum	Sığır	262	-	15.6		
Kars						
Elazığ	Koyun	184	+	38.59	IFA	Kalender, 2001
		227	-	11.01		
	243	+	26.75			
	Koyun ve Keçi	208	-	33.17		
	Koyun	26	+	30.8		Çetinkaya, 2000
		385	-	9.1		

Çizelge 2.2. devamı

	Sığır	5	+	20.0		Çetinkaya,
		411	-	5.6		2000
Erzurum	Sığır	53	+	22.6	ELISA	Seyitoğlu,
		177	-	5.6		
İç Anadolu Genelinde	Kedi	143	-	4.9	IFA	Kılıç, 2008
	Koyun	92	-	5.4		Ceylan, 2009
Van	Sığır	92	-	16.3	ELISA	Karaca, 2009
	Koyun	465	-	21.07		
Aydın	Koyun	100	-	3.0	ELISA	Kılıç, 2005
Diyarbakır	Koyun	612	-	25.4		
	Keçi	700	-	38.6	ELISA	Arserim, 2011
	Sığır	584	-	20.0		
Konya	Sığır	322	-	12.4	IFA	Gazyağcı, 2011
Kırıkkale	Koyun	88	-	63.6	IFA-	Kasimoğlu,
				54.5	Faz I	
	50.0 (Faz I)	IFA-	2010			
Sığır	32	-	50.0 (Faz II)	IFA-	Faz I	
Bursa						
Balıkesir	Koyun	743	-	20.0	ELISA	Kennerman, 2010
Çanakkale						
Tüm İller	Sığır	9	-	11.11	ELISA	Yurtalan, 2004
		1512		8.01		

Çizelge 2.3. Türkiye’de farklı bölgelerde, insanlarda C. burnetii seroprevalansı

Yer	Örnek Sayısı	Test	Seropozitif (%)	Kaynak
Ankara	147	IFA	27.2	Çelebi, 2008
Ankara	601	ELISA IgG	32.3	Kılıç, 2008(c)
		ELISA IgM	2.8	
Antalya	114	IFA	13.2	Berberoğlu, 2004
Diyarbakır	116		6.0	
Samsun	109		1.8	
Bolu	293	IFA	20.8	Karabay, 2009
Çukurova	170	MK	35.8	Özyer, 1990
Doğu Anadolu	522	ELISA	36.6	Berktaş, 2011
Erzurum	92	ELISA	19.5	Seyitoğlu, 2006
Hatay	107	IFA	20.6	Kılıç, 2007
İzmir	96	IFA	25.0	Büke, 2006
İzmir	303	IFA	39.3	Sertpolat, 2005
Kırıkkale	20	IFA	90.0	Kasımoğlu, 2010
Samsun	407	MIFA	13.5	Gözalın, 2010

Çizelge 2.4. Dünyada farklı ülkelerdeki hayvanlarda C. burnetii seroprevalansı

ÜLKE	TÜR	+/n	TEST	Sero-prevalans (%)	LİTERATÜR
ABD	Koyun	268	CF	10.0	Deforge, 2006

Çizelge 2.4. devamı

Arnavutluk	Koyun	350	ELISA	8.8	
	Keçi	443	ELISA	8.8	
	Sığır	311	ELISA	10.9	
Arnavutluk (1999)	Koyun-Keçi	292	ELISA	12.3	Çekani, 2008
Arnavutluk (1999)	Sığır	262	ELISA	4.2	
Avustralya	Sığır	1835	ELISA Faz I	10.0	Cooper, 2011
			ELISA Faz II	9.2	
Birleşik Arab Emirliği	Deve	460	ELISA	62.0	Hussein, 2008
Çad	Deve		ELISA	80.0	Schelling, 2003
Çin	Sığır	363	ELISA	11.6	Ni, 2011
		117		5.1	
Ermenistan	Sığır	185	MA	24.9	Tarasevic, 1976
Ermenistan	Koyun	172	MA	14.5	Tarasevic, 1976
Fransa	Keçi Abort		ELISA	88.0	Rousset, 2007
	Abort		IFA	82.0	
	Keçi		ELISA	60.0	
			IFA	50.0	
Fransa	Köpek	355	IFA	9.8	Boni, 1998
Fransız Guyanası	Köpek	19	IFA	5.2	

Çizelge 2.4. devamı

Hindistan	Sığır	88	ELISA	11.36	Vaidya, 2010
	Reprodüktif problem		IFA	14.77	
	Koyun	43	ELISA	9.3	
	Reprodüktif problem		IFA	11.62	
	Keçi	53	ELISA	5.66	
	Reprodüktif problem		IFA	7.54	
Hollanda	Kedi	411	Seroloji	10.4	Eurosurveillance, 1997
Hollanda	Köpek	688	Seroloji	13.2	
Hollanda	Koyun	12052	ELISA	2.4	Brom, 2013
	Keçi	3134	ELISA	7.8	
İran	Koyun	85	ELISA	29.42	Sakhaee, 2010
İrlanda	Süt sığırı	2356	ELISA	10.4	McCaughey, 2010
	Besi sığırı	2826	ELISA	2.8	
İrlanda	Koyun	2197	ELISA	0.7	Ryan, 2011
	Keçi	590		0.3	
İspanya	Koyun	1298	ELISA	12.3	Ruiz-Fons, 2010
	Keçi	109		8.3	
	Sığır	618		6.6	
İspanya	Koyun	1011	ELISA	8.9	Garcia-Perez, 2009

Çizelge 2.4. devamı

İspanya	Karaca	39	PCR	15.4	
	Kızıl Geyik	80	IFA	40.0	Ruiz-Fons, 2008
	Sığır	79	IFA Faz I	3.8	
			IFA Faz II	35.4	
İspanya (Kanarya Adaları)	Koyun	369	ELISA	31.7	Rodriguez, 2010
	Keçi	733		60.4	
	Sığır	147		12.2	
İtalya	Koyun Abort	7194	ELISA	9.0	Masala, 2004
	Keçi Abort	2155		13.0	
İtalya	Sığır Abort	650	ELISA	44.9	Cabassi, 2006
	Sağlıklı	600		22	
Japonya	Kedi (Ev)	310	IFA	14.2	Komiya, 2003
Japonya	Kedi (Sokak)	36	IFA	41.7	
Japonya	Sığır Abort	207	IF (Faz I-II)	58.9 – 60.4	Ho, 1998
Japonya	Sığır	562	IFA (Faz -I)	40.2	Htwe, 1992
			IFA (Faz	46.6	
	Koyun	256	IFA (Faz -I)	17.6	

Çizelge 2.4. devamı

			IFA (Faz -II)	28.1	Htwe, 1992
	Keçi	85	IFA (Faz -I)	11.8	Htwe, 1992
			IFA (Faz -II)	23.5	
	Köpek	632	IFA (Faz -I)	8.7	
			IFA (Faz -II)	15.0	
Kanada	Koyun	3765	ELISA	1.5	Lang, 1990
Kanada	Koyun Abort	26	CF	23.0	Palmer, 1983
	Keçi Abort	23	CF	30.0	
Kanada	Keçi Abort	147	IFA	55.8	Hatchette, 2001
Kıbrıs Rum Kesimi	Koyun	481	IFA	18.9	Psaroulaki, 2006
	Keçi	417		48.2	
	Sığır	75		24.0	
Kore	Sığır	414	IFA	25.6	Kim, 2006
Kore	Kedi	36	IFA	8.6	Komiya, 2003
Meksika	Sığır (sağmal)	450	ELISA	28.0	Melendez, 2002
	Sığır (besi)	190		10.0	
	Koyun	90		40.0	

Çizelge 2.4. devamı

	Keçi	60		35.0	
İtalya	Koyun	40	CEIA	63	Soliman, 1992
			EIA	38	
			IFA	50	
	Keçi	96	CEIA	50	
			EIA	34	
			IFA	35	
Orta Afrika Cumhuriyeti	Zebu (sığır)	784	IFA	14.3	Nakoune, 2004
Sudan	Sığır	52	MA	40.4	Rehinthaler,1988
	Koyun	32		62.5	
	Keçi	42		53.0	
Yunanistan	Koyun	289	ELISA	48.8	Bisias, 2010
	Keçi	174		63.2	
Portekiz	Koyun	76	PCR	10.53	Cumbassa, 2015
	Keçi	51		23.53	
	Sığır	24		20.83	

2.5. Patogenez ve Bulgular

C. burnetii'nin virulensi ve patogenezi henüz tam anlaşılmış değildir ancak genel olarak bakteriyel LPS'nin insan ve hayvanlardaki Q humması patogenezinde önemli olduğu kabul edilmektedir. Örneğin kobaylarda deneysel olarak inokule edilen LPS deneysel enfeksiyona benzer klinik ve patolojik değişimlere yol açmaktadır. Bazı plazmidlerin varlığı biliniyor olsa da bu plazmidlerin herhangi bir virulens faktör kodlayıp kodlamadığı henüz kanıtlanmamıştır. Kronik enfeksiyonun immünolojik bir reaksiyon ve/veya hata olduğu

düşünülmektedir. *C. burnetii*'ye spesifik antijenik yapıların bağışıklık hücrelerine sunulması aşamasında enfekte hücrelerin monosit ve diğer efektör hücrelerin antikor bağımlı selüler sitotoksiste yoluyla lize edilmesi bunu desteklemektedir (Woldehiwet ve ark., 2004). Serbest etkenler de aktive olmuş makrofajlar tarafından kolay bir şekilde etkisiz hale getirilirler. Çünkü akut infeksiyonlardaki patojende daha büyük antijen ekspresyonu vardır. Kronik türde antijenin immünolojik görünürlüğünün daha az ve zayıf olması persistent infeksiyonun bir faktörü olabileceğini düşündürmektedir. *C. burnetii* makrofajlar içerisinde hayatta kalması, T-hücre cevabını bozarak ve bazı makrofaj fonksiyonlarını tahrip ederek persiste kaldığını destekleyen kanıtlar bulunmuştur (Woldehiwet, 2004). İnfekte hayvanlardan etkenin temizlenmesinde temel rolü hücrel immünite oynar. Sağlıklı fareler infeksiyonu 14 gün içinde temizlerken atimik farelerde antikor üretilmesine rağmen en az 60 gün persiste kalmıştır. *C. burnetii*'nin in vitro üremesini IFN- γ 'nın sınırladığı ve TNF aracılığı ile apoptotik mekanizmayla öldüğü görülmüştür. Son araştırmalar nitrik oksid ve IFN- γ 'nın enfekte monositlerde apoptosisi indüklediğide bulunmuştur. Ayrıca IFN- γ ve TNF- α 'nın etkenin invitro çoğalmasını inhibe ettiğide anlaşılmıştır. Hücrel düzeyde IFN- γ 'nın *C. burnetii*'nin fagozomlar içerisinde değişimi süresinde ölümüne aracılık ettiği düşünülmektedir (Maurin ve Raoult, 1999; Woldehiwet, 2004).

Koyun, keçi ve sığırlarda respiratorik hastalık erken bildirilmesine rağmen görülen tek klinik hastalık abortustur. Bazen keçi ve sığırlarda epidemik abortuslar rapor edilmiştir. Koyun ve keçilerde abortus sığırlara göre daha yaygın olmasına karşın süt sığırlarındaki endemik infeksiyon infertilite yönünden önemlidir (Woldehiwet, 2004). Birçok tür infeksiyona duyarlı olmasına rağmen hastalık hayvanlarda sıklıkla asemptomatik seyrederek. Abortus olguları koyun ve keçilerde sığırlara oranla daha yüksek düzeylerde seyredebilmektedir (Maurin ve Raoult, 1999).

İnfekte hayvanlarda endometrit gelişebilir ve genital infeksiyon birkaç ay sürebilir. Özellikle endometrit sığırlarda hastalığa ilişkin tek bulgu olabilir. Sığır ve keçilerde infeksiyonu takip eden süreçte etken atılımı daha çok süt ile olurken koyunlarda vajinal salgı etken saçılımında hem daha uzun hem de daha yoğun bir şekilde gerçekleşmektedir.

İnsanlarda Q hummasının klinik bulguları genelde grip benzeri semptomlar gösterir fakat hastalık non-spesifik ateşten atopik pnemoni, endokardit, hepatit ve nörolojik bulgulara kadar varan sınırlarda değişim gösterebilir. Hastalık genelde nedeni belli olmayan ateş ve akut humma durumunda gözlenir. Akut Q humması pnemonisine çok şiddetli baş ağrısı eşlik eder. Grip benzeri sendrom, atopik pnemoni veya orijini bilinmeyen ateş görüldüğünde özellikle gebe hayvanlarla çalışan bireylerde ya da araştırma merkezlerinde

ya da yakınındaki personelde Q hummasından şüphelenilmelidir. Kronik Q hummasına yakalanan bireylerde ana semptomlar keyifsizlik, kilo kaybı, genel bir yorgunluk ve gece terlemesidir. Şiplenomegali ve hepatomegali kronik Q hummasında görülen diğer yaygın bulgulardır (Ganter, 2015; Maurin ve Raoult, 1999; Sawyer ve ark., 1987).

İnsanlarda infeksiyon akut, kronik ve subklinik formlara sahiptir. Akut form genelde kendiliğinden iyileşen ateşli bir dönem, pneumoni ve granülomatöz hepatiti içerir. Kronik Q hummasının ana klinik bulgusu ise valvulopatili insanlardaki endokarditistir. Kronik formlarda uygun antibiyotik tedavisinin yapılmadığı durumlarda şiddetlenebilir ve ölümle sonuçlanabilir. Ayrıca hamile kadınlarda *C. burnetii* infeksiyonu plasentitisi provoke edebilir ve çoğunlukla erken doğum, bebekte gelişim geriliği ve fetal ölümlere neden olabilir.

Akut infeksiyonda inkübasyon periyodu yaklaşık 20 gündür (14-39 gün). Akut Q-hummasının tipik formu yoktur. Klinik bulgular hastadan hastaya oldukça fazla farklılık gösterir. Akut formun en önemli ipucu epidemiyolojik durumdur ve 3 temel formu açıklanmıştır (Sawyer ve ark., 1987).

Kendiliğinden iyileşen grip benzeri sendrom: Bu en yaygın görülen bulgudur. İspanya'da olguların % 21'inde bu form gözlenmiş ve 1 haftadan uzun 3 haftadan kısa sürede düzelmeye gözlenmiştir. En sık görülen semptomlar birden bire aşırı yükselen ateş (40 °C), halsizlik, baş ağrısı, miyaljidir. Derrick (1937) 173 hastada *C. burnetii* infeksiyonunu saptamıştır. Ortalama 10 gün olan 5 ile 57 gün süren ateş görülmüştür. Derrick yaştan yükselmesiyle ateşin yükseldiğini kaydetmiş ve olguların % 28'nin nüksettiğini bildirmiştir.

Pneumoni: Akut Q hummasında en yaygın bulgulardan biri de atipik pneumonidir. Kanada'nın Nova Scotia ve Ontario şehirlerinde, İspanya'nın Bask bölgesinde, İsviçre'de, Fransa'da, Kaliforniya'da ve Avustralya'da Q hummasının temel bulgusu pneumonidir. Hepatit de akut Q hummasının predominant formudur. Nova Scotia'da 5 yıllık bir periyotta eğitim hastanesine gelen tüm pneumonili hastaların % 3.7sinde akut Q humması bulunmuştur ve bu durum İsrail'den Lieberman'ın elde ettiği % 5.8'lik bulgularla benzerlik göstermektedir. Vakalar çoğunlukla klinik olarak asemptomatik veya çok hafif seyredir. Kuru öksürük, ateş ve anormal oskültasyon görülür fakat bazı hastalarda akut solunum güçlüğüne de gelişebildiği bildirilmektedir. Göğüs radyografisinde nonspesifik bulgular görülür. Semptomlar 10 ile 90 gün arasında değişen bir sürede görülebilir. Mortalite oranı % 0.5-1.5 arasında saptanmıştır (Fourneir ve ark., 1998; Maurin ve Raoult, 1999).

Hepatitis: Hepatitin üç temel formuyla karşılaşılabılır. Sarılığın nadir görüldüğü hepatomegali ile seyreden hepatitis benzeri infeksiyöz hepatit, klinik olarak asemptomatik

hepatit ve karaciğer biopsisinde granülomlarla karakterize, nedeni belirlenemeyen uzun süreli ateş.

Diğer Bulgular: Q hummasının sık görülen diğer klinik bulguları ise hastaların % 10'ununda makulopapuler veya purpurik ekzantem, perikarditis ve/veya miyokarditis (sıklıkla öldürücü) ve şiddetli baş ağrısıdır. Q hummalı hastaların % 0.2-1.3'de sıklıkla komayla seyreden aseptik menenjitis ve/veya ensefalitis görülmüştür. Poliradikülnöritis (nedeni saptanamayan sinir köklerinde ani başlayan inflamasyon), optik nöritis, hemofagositozis, hemolitik anemi, geçici hipoplastik anemi, tiroiditis, gastroenteritis, pankreatitis, lenfadenopati, yalancı lenfoma, eritema nodozum, kemik iliği nekrozu, antidiüretik hormonun fazla sekresyonu, antifosfolipid antikorlarına bağlı mesangioproliferatif glomerülo nefritis ve dalakta kanama ise yaygın olmayan akut Q humması bulgularıdır (Fourneir ve ark., 1998; Maurin ve Raoult, 1999).

Kronik Q hummasında en önemli klinik bulgu endokarditistir. Tüm kronik Q humması vakalarının % 60-70 kadarını endokarditis oluşturmaktadır. İngiltere ve Fransa'nın Lyon şehrinde tüm endokarditisli hastaların % 3'ünde saptanmıştır. Bu oran Marsilya'da % 15, İsrail'de ise yıllık 1 milyon popülasyonda 0.75'dir. Endokarditis kronik Q humması enfeksiyonun başlangıcından 6 ay sonra ilk olarak saptanır. *C. burnetii* ile enfekte hastaların yaklaşık % 5'inde aylar-yıllar sonra akut hastalık oluşabilmektedir. Q hummasının kronik formunda *C. burnetii* makrofajların içerisinde multiple olur ve çok yüksek persistent antikor seviyesi ile sonuçlanan kalıcı ricketsemia görülür. Tipik olarak kalp en yaygın olarak etkilenen organdır, bunu arterler, kemik ve karaciğer izler. Endokarditis genelde önceden kapakçık hasarı olan yada immün yetmezliği olan hastalarda gelişir. Semptomlar spesifik değildir. Arterial embolizm hastaların yaklaşık % 20'sinde meydana gelir. Vejetasyon sadece nadiren transtorasik kardiak ultrasonografi ile görülür. Genelde düz ve nodüler görülür. Semptomların spesifitesinin yetersiz olmasından ötürü teşhis 12-24 ay kadar gecikmektedir ve bu da mortalite oranlarında bir yükselişle sonuçlanmaktadır. Kronik Q hummasının diğer bulguları, anörizma veya vasküler greft enfeksiyonunu, hepatik fibrozis ve sirosla komplike hepatitis, osteoartrit ve osteomyelitisi içermektedir. Seyrek bulgular ise perikardial efüzyon, pulmoner interstisyel fibrozis, yalancı akciğer tümörü, lenfoma benzeri bulgular, amyloidozis ve miks kriyoglobulinemi olarak literatürlerde rapor edilmiştir (Fourneir ve ark., 1998; Maurin ve Raoult, 1999).

Gebelik esnasında hem akut hem de kronik Q humması bildirilmiştir. *C. burnetii* gebelik sırasında reaktivasyona uğrar ve bu muhtemelen yüksek oranda abort, prematüre doğum ve düşük kilolu doğumlara yol açar. İnsanlarda rapor edilen birkaç olguda, akut Q

hummasından 2 yıl sonra gebe kalan kadınların plasentalarında etken izole edilmiştir. Klinik olarak en sık asemptomatik olarak görülse de uterofetal ölümler, plasentitis, trombositopeni ile komplike olan komplikasyonlar gelişebilir. *C. burnetii*'nin intrauterin geçişi saptanmış olsa da kongenital Q hummasının önemli olmadığı kanıtlanmıştır (Fourneir ve ark., 1998).

2.6. Teşhis

C. burnetii son derece bulaşıcı bir ajandır ve birçok laboratuvarında Q humması enfeksiyonu bildirilmiştir. Bu nedenle enfeksiyon olduğu düşünülen hastalardan alınan materyaller sadece biyogüvenlik 3 laboratuvarlarda, eldivenli, maskeli ve deneyimli personel tarafından işlenmelidir. *C. burnetii* enfekte hücre kültürlerini ya da *C. burnetii* enfekte hayvanları kullanırken aynı önlemler alınmalıdır. Laboratuvar çalışanlarının aşılınması da önerilmektedir (Fourneir ve ark., 1998; Maurin ve Raoult, 1999).

Abort yapmış hayvanların placentası ve amniotik sıvıları araştırma ve izolasyon için en iyi kaynaklardır. Maksimum başarı için tüm örnekler -80°C' de ve kuru buz içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır (Woldehiwet, 2004). Ayrıca kandan, serebrospinal sıvıdan, kemik iliğinden, süttten, plasentadan, fötustan ve nötralize edilmiş hücre kültürlerinden DNA amplifikasyonu yapılabilir (Fourneir ve ark., 1998).

Klinik teşhisin zor olması ve sınıf-III güvenli koşullara ihtiyaç duyulması nedeniyle Q hummasının diğnosu için geniş ölçüde serolojik testler kullanılmaktadır (Woldehiwet, 2004).

C. burnetii, örneklerin yapısına ve teşhis amacına yönelik olarak çeşitli yollarla saptanabilir. Örneklerin elde edilmesi safhasında aborte fötustan, yeni abort ya da doğum yapmışların placentası ve vajinal akıntılardan alınması daha güvenli sonuçlara ulaşmak açısından tercih edilmelidir. Süt örnekleri için süt tankından, bireysel olarak süt veya kolostrumdan ve dışkıdan da örnek alınabilir (OIE, 2008).

Etken İzolasyonu: Etkenin izolasyonu için özel güvenli (Sınıf-III) mikrobiyoloji laboratuvarları gerekmektedir (OIE, 2008). Laboratuvar çalışanlarına bulaşma riskinin yüksek olması ve tekniğin yeterince hassas olmaması nedeni ile izolasyon ve identifikasyon sınırlı sayıda laboratuvarında gerçekleştirilebilmektedir (Maurin ve Raoult, 1999).

Diğeri mikroorganizmalarla düşük oranda kontamine olmuş *C. burnetii* örneklerinin embriyolu yumurtaya direkt inokulasyonu veya hücre kültürü ile mikroskopik incelemesi denenebilir. Böyle durumlarda antibiyotik içerikli (streptomisin 100-200 µg/ml ve penicilin 50-100 µg/ml) PBS ile örnek (genellikle placentası) homojenize edilip düşük hızda santrifüj edilir ve 5 günlük embriyolu yumurtaya inokule edilir. Yumurtaların spesifik "patojen free"

olması tercih edilmelidir. Embriyolar inokulasyondan sonra 5 gün içinde ölür ve yumurta sarısı 10-15 gün inkübe edilir. Sarı kese duvarından boyama yapılmasının nedeni, kontaminasyonun olup olmadığından, dolayısı ile *C. burnetii*'nin varlığından güvenli bir şekilde emin olmaktır. PCR ile *C. burnetii*'nin varlığının onaylanması gerekmektedir. Saf kültürünü elde edebilmek için daha fazla pasaj yapmak gerekebilir (OIE, 2008). Bununla birlikte kobay modeli diğer bakterilerle kontamine olmuş örneklerden *C. burnetii*'yi izole etmek girişimlerinde faydalıdır. Ateş bulgusu görülen ve 5-8 gün sonra ölen kobaylara klinik örnekler intraperitoneal olarak injekte edilir. İnfekte olmuş hayvanlardan alınan dalak ekstraktları *C. burnetii*'nin saptanması için çok değerlidir. Etken kobaylarda, farelerde ve embriyolu yumurtalardan başarılı bir şekilde izole edilmiş olmasına rağmen bu tür teknikler kullanılmamaktadır; çünkü bu yöntemler in vitro hücre kültürlerinden daha tehlikelidir. Fakültatif intraselüler bakterilerin adapte olduğu, viruslar için kullanılan ticari hücre kültürleri de *C. burnetii*'nin üretilmesinde kullanılabilir. 1990 yılında *C. burnetii* için bir metot açıklanmıştır. Örnek süspansiyonları insan embriyonik akciğer (HEL) fibroblast kaplı kaplara inokule edilir. 700 G' de 1 saat santrifuj uygulamak bakterinin hücrelere penetrasyonunu artırmaktadır (Maurin ve Raoult, 1999; OIE, 2008). Aynı örnek için 3 kültür kullanılır ve 3, 10 ve 21. günlerde sitopatik etki (CPE) incelenir. İnversiyon mikroskopta HEL hücrelerinin içerisinde karakteristik *C. burnetii* vakuelleri gözlenebilir. 10 gün sonra monoklonal anti- *C. burnetii* antikoları ile indirekt IFA ve anti-tür konjugat ile hücrelerdeki *C. burnetii* üremesi saptanabilir. Elde edilen kültürler daha sonra 25 cm²'lik kültür tüplerine transfer edilir. İnkubasyon haftada bir medium değiştirilerek 3 ay kadar devam ettirilir. İnfeksiyon, süpernatant kültürlerde Gimenez boyama ve PCR analizi ile takip edilir. CPE, Gimenez ve PCR ile pozitif sonuç elde edildiğinde 75 cm²'lik kültür tüplerine pasaj yapılır. Supernatant kültürler Vero cell L929 fare fibroblastlı 150 cm²'lik kültür tüplerine inokule edilir. Bu metot insanlar için geliştirilmiştir ancak hayvanlar için de adapte edilebileceği belirtilmektedir. Ayrıca fare makrofaj hücreleri'de (P388D1 ve J774 cell line) *C. burnetii*'nin in vitro olarak gelişebildiği diğer bir hücre tipidir (OIE, 2008).

Bazı durumlarda aşırı kontamine olmuş plasenta, vajinal akıntı, dışkı veya süt örneklerinin laboratuvar hayvanlarına inokulasyonu gerekebilir. Kemirgenlerde deneysel infeksiyon oluşturmak için bikontaminant seviye 3 önerilmektedir. Fare ve kobaylar en uygun laboratuvar hayvanlarıdır. Her hayvan için 0.5 ml intraperitoneal inokulasyonu takiben vücut sıcaklığı ve antikor durumları izlenmelidir. Bu metot her zaman aynı örneklerin inokule edildiği başka fare ve kobaylarda serolojik testlerle birleştirilerek kullanılmalıdır. İnokulasyondan 21 gün sonra serum toplanır. Pozitif sonuçlar bir teşhis

metoduyla konfirme edilir. Eğer aşırı ateş (humma) gelişirse hayvan öldürölür ve dalak izolasyon için çıkarılır ve embriyolu yumurtaya yada hücre kültürüne inokule edilir. Toplanan dalaklar mikroskopik inceleme için boyanır. Alternatif olarak inokulasyonu takip eden 7-9 gün sonra sistemik olarak PCR için dalak toplanabilir (OIE, 2008).

Farklı coğrafik alanlarda Q hummasının değişen epidemiyolojisinin anlaşılabilmesi için izolatların karakterizasyonu gerekli görölmele birlikte günümüzde ticari anlamda ayırıcı tiplendirme metotları mevcut değildir (OIE, 2008).

2.6.1. Boyama

Bir infeksiyonun yol açtığı şüpheli abort olgularında, preparatlar plasental kotiledonların smearlarından hazırlanır. Aborte fötusun akciğer, karaciğer ve abomasal içeriği veya vajinal akıntıda aynı şekilde kullanılabilir. Bunlar birkaç metoda göre boyanabilir: Stamp, Gimenez, Macchiavello, Giemsa, Castaneda ve modifiye Koster (Arda, 1992; OIE, 2008). En iyi sonuçların sayılan ilk üç teknikten alındığı bildirilmektedir. Bu metotların modifiye Ziehl-Neelsen'e yakın olduğu ve temelde hepsinin bazik fuchsini kapsadığı belirtilmektedir. Örneğin Stamp boyama tekniği % 0.4 basic fuchsin ile hazırlanmaktadır ve % 0.5 asetik asit solüsyonu ile hızlı bir dekolorasyon takip eder ve % 1 metilen mavisi veya malaşit yeşili solüsyonuyla karşıt boyama yapılır. Preparatlar oil-immersion objektifli mikroskop ile (x500 veya daha fazla) incelenir. Gimenez insanlarda teşhis için yaygın kullanılırken, Stamp boyama metodu veterinerlik ile ilgili laboratuvarlarda tercih edilmektedir. En hızlı yöntem Gimenez'dir; çünkü ayırım için asit solüsyonu içermektedir. *C. burnetii* mavi veya yeşil zeminde pembe boyalı ince kokobasil şeklinde çok sayıda görölür. Etkenin küçük boyutlarda (0.2 x 0.4 genişlikte 0.3 x 1.5 uzunlukta) olması nedeniyle bazen saptamak güç olabilmektedir. Fakat çok sayıda olmaları bunu kompanze etmektedir; genelde konakçı hücrelerin içerisinde mavi/yeşil arka planda kırmızı kitleler halinde gözlenirler. Mikroskopik muayene sonuçlarının yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır, *C. burnetii*, *Chlamydophila abortus* veya *Brucella spp.* ile karışabilmektedir. Yinede aynı metotla yapılan boyamalarda *Chlamydophila abortus* daha keskin hatlara, yuvarlak, küçük damlacık benzeri şekilde görölür. *Brucella spp* ise daha büyük (Uzunluk 0.6 x 1.5 ve 0.5 x 0.7 genişlik) daha belirgin boyanmış şekilde görölür. *C. burnetii* pozitif lamaları *Chlamydophila abortus* ve *brucella* ayırımı için kullanılmalıdır. Genellikle rutinde mikroskopik bulgular ile pozitif serolojik sonuçların birleştirilmesi teşhis için yeterlidir. Biyolojik boyama yöntemlerinden sonuç alınamadığında aşağıdaki metotlardan birisi doğrulama testi olarak kullanılabilir (OIE, 2008).

2.6.2. Spesifik Belirleme Metotları

Örneklerde *C. burnetii*'nin saptanması spesifik immünojeni belirleme veya DNA amplifikasyonu ile başarılabilir. Aseton-fikse preparatlarda veya parafine gömülü dokularla immünimmünohistolojik yöntem kullanılabilir. Diğer bir metot ya insan orjinli ya da laboratuvar hayvanlarından (tavşan veya kobay) elde edilen antiserumu karakterize eden, *C. burnetii* poliklonal antikorlarını kullanan, indirekt immünoflouresans veya immünoperoksidaz testleridir. Bir anti-IgG konjugatı bakterinin görülebilmesi için flourescein isothiocyanat veya peroksidaz ile işaretlenir. Pozitif *C. burnetii* antijeni lamaları karşılaştırma için kullanılabilir. Henüz immünokimyasal yöntemlerde kullanılmak üzere üretilmiş ticari bir spesifik antikor bulunmamaktadır (OIE, 2008).

DNA araştırmaları ve DNA Amplifikasyonu: Radyoaktif maddeyle birleştirilmiş DNA araştırmaları ilk defa klinik örneklerden ya da kültürlerden *C. burnetii* türlerinin tespit ve teşhisi için kullanılmıştır. Son olarak, PCR ile klinik örneklerden *C. burnetii* DNA amplifikasyonu başarılı bir şekilde kullanılmıştır (Maurin ve Raoult, 1999; OIE, 2008). Bu metot kullanılarak geriye dönük donmuş örneklerde ve hatta parafinde saklanmış doku örneklerinde bile *C. burnetii* DNA'sının tespitinin yapılabildiği bildirilmektedir. Bu teknik *C. burnetii*'nin doku örneklerindeki miktarının belirlenmesini de mümkün kılmaktadır. 16S rDNA, sodB, ve gltA gibi *C. burnetii* genleri ayrılabilir. Son yıllarda htpAB şok proteinin 367 aminoasitlik açık polipeptid yapısı bulunmuştur. htpAB'den elde edilen primerler inek sütünde *C. burnetii* aranması için PCR analizinde de kullanılmaktadır. Bu serinin yaklaşık 19 kopyası Nine Mile Faz-I türünün genomunda bulunmuştur. *C. burnetii* genomunda hedef serinin çoklu kopyalarının varlığı PCR analizinin hassasiyetini artırmaktadır (Maurin ve Raoult, 1999).

C. burnetii etkeninin miktarı, sütte, kolostrumda ve dışkıda abort materyallerinden daha az olabilir. PCR bu geniş örnek çeşitliliğinin analizi için kullanılabilir. PCR öncesi biyolojik örnekler 30-60 dk boyut ve ağırlıklarına göre 90°C'de inaktive edilebilir. Bu teknikte çeşitli materyallerden üretilen ara - çok - kopyalı sekans primerleri kullanılabilir ve bu en popöler yoldur. Bu sekansın çoğaltılması için bu primerlerin kullanımı testin hassasiyetinin artırılmasına izin verir ve bunun nedeni de *C. burnetii* genomundaki birkaç kopyanın olmasıdır. Konvensiyonel trans-PCR'ın saptama düzeyi örnekle ilişkilidir (örneğin sütün 1500 bakteri/ml veya dışkının 1 bakteri/mg). *C. burnetii*'nin identifikasyonunda kullanıldığı rapor edilen diğer hedef genler: superoxide dismutase (sodB) geni, 27 kDa'luk dış membran proteinlerini kodlayan com-1, iki ısı şok proteinini kodlayan ısı şok geni (htpA, htpB), isositrat dehidrogenaz ve makrofaj potansiyel infeksiyon proteinleridir (cbmip).

PCR’da kullanılan farklı primerler düzenli olarak Fransız CNR tarafından güncelleştirilen web sitesinden elde edilebilir. Gerçek zamanlı PCR saptama ve ölçme konusunda ekstra bir yol sağlar (OIE, 2008).

2.6.3. Serolojik Metotlar

Günümüzde Q hummasının teşhisi serolojik metodlara dayanmaktadır. Çünkü kültür ve moleküler biyolojik tekniklerin duyarlılığı azdır ve sadece referans laboratuvarlarında mevcuttur. Antikorların çoğunlukla hastalığın başlamasından 2-3 hafta sonra tespit edilmesine rağmen serolojik teşhisle hastalığı saptamak kolaydır. Bu nedenle serolojik testler hem akut hem de iyileşme döneminden elde edilmiş serumlarda yapılmalıdır. Üstelik seroloji akut ve kronik Q humması ayırımına da olanak sağlar (Ho ve ark., 1995; Maurin ve Raoult, 1999; OIE, 2008). Kullanılan metotlar MA, CFT, RIA, IFA, indirekt hemolisis, ELISA, ELIFA, dot-immünblotting ve Western blotting’dir. En çok kullanılan teknikler ise CFT, IFA, ELISA ve MA teknikleridir. Üç eski serolojik test uzun zamandır rutin olarak kullanılmamaktadır. Bunlar MA, CA, ve IH testleridir. Yüksek yoğunluklu parça aglütinasyon (HDPa) henüz değerlendirilmektedir. Serolojik ölçümler sürü taramalarında uygundur ancak bireysel vakalarda yorumlamak zor olabilmektedir. Aslında akut enfeksiyonu takiben uzun yıllar hayvanlar seropozitif olabilirler ve bazıları *C. burnetii*’yi antikor gelişmeden enfeksiyon riski bulundurlar. Q hummasının teşhisinde serolojik olarak sınır kabul edilen titre için en az 10 hayvanın sonuçlarının değerlendirilmesi gerekmektedir (Maurin ve Raoult;1999; OIE, 2008).

2.6.3.1. IFA (Indirect Immunofluorescence Assay)

Q hummasının serolojik teşhisi için IFA referans metot kabul edilmiştir. Prosedür immünperoksidaz ölçümüne adapte edilebilir. Hem Faz I hem de Faz II *C. burnetii* antijenleri kullanılır. Faz II antijen Nine Mile hücre kültüründen elde edilmektedir; Faz I ise Faz II’nin inokule edildiği laboratuvar hayvanlarının dalaklarından elde edilmektedir. Bir kısım Faz I hücreleri hala Faz II durumundadır ve hayvanlarda izole edilebilir. Antijen dilüe edilir, kurutmak için bir lama damlatılır ve asetonla fikse edilir. İnfeksiyonun iki formu (akut ve kronik) farklı serolojik profile sahiptir. Kronik Q hummasında hem Faz I hem de Faz II IgG yüksek olmasına karşın akut Q humması da sadece Faz II IgG yüksektir (Maurin ve Raoult, 1999; OIE, 2008). IgG, IgM ve IgA antikorlarının alt sınıflarının varlığının da belirlenebildiği bildirilmektedir. IgM veya IgA titrelerinin tayininden önce IgG’yi gidermek için bir absorbant olan romatoid artrid faktörü kullanılarak IFA tekniği geliştirilebilmektedir.

Akut Q hummasında serokonversiyon genellikle klinik semptomların ortaya çıkmasından sonra 7 ile 15 günde saptanır ve antikorlar vakaların yaklaşık % 90'unda 3. hafta itibariyle bulunabilmektedir (Maurin ve Raoult, 1999). Çift katlı sulandırılmış serumlar bir veya iki antijenle kaplanmış immünfloresans lamplarındaki kuyucuklarda test edilir. Eğer spesifik antikorlar mevcutsa lamdaki antijenler tarafından fikse edilir. Kompleks floresan konjugatın eklenmesinden sonra floresan mikroskopla incelenir (OIE, 2008).

Sonuçların Değerlendirilmesi: Pozitif reaksiyon karanlık arka planda parlak noktalar şeklinde görülecektir. Negatif kontrol serumu negatif sonuç verir (parlak noktaların olmaması). Nonspesifik floresans genelde düzensiz keskin noktalar şeklindedir. Pozitif kontrol +/- bir dilüsyonla bilinen titrede olmalıdır. Reaksiyon eğer 1/160 ve üzeri ise pozitif kabul edilir. İnsan sağlığında bu metot Faz I ve Faz II IgG, IgM ve IgA fraksiyonlarına karşı antikorları saptamada akut ve kronik Q humması'ın ayırımında kullanılmaktadır. Romatoid faktör absorbantı IgM ve IgA'nın belirlenmesinde IgG'yi uzaklaştırmak için kullanılmaktadır. Serumların taranması Faz II antijenleri ile gerçekleştirilir ve pozitif serumlar sonradan Faz I ve Faz II antijenlerine karşı farklı Ig sınıflarının bulunması için test edilir. Buna karşın evcil hayvanlarda ne Faz I ve Faz II antikor cevabı nede antikor sınıflarına karşı cevaplar için yeterli çalışma mevcut değildir (OIE, 2008).

2.6.3.2.CFT (Complement Fixation Test)

Bu test serumdaki komplement fixe eden antikorları saptar. CFT spesifiktir ancak ELISA ve IFA'ya göre düşük sensitiviteye sahiptir. CFT serokonversiyonu IFA ve ELISA'dan daha sonra tespit eder fakat CF antikorları hastalıktan çok uzun zaman sonra persiste kalabilir ve CFT abortlarda sürü düzeyinde mükemmel sonuçlar verir. CFT ile ilerleyen zamanlarda serokonversiyon tespit edilmiştir. IFA ve ELISA için bu süre 10-15 gün olmasına karşın CFT için 2-3 haftadır. Ayrıca prozon olgusu nedeniyle yüksek antikor titreleri olan kronik enfekte hastalarda CFT ile tıpkı tavuk yumurtası antijeni ile çapraz reaksiyon sonucu yanlış pozitiflik gibi yanıltıcı negatif sonuçlar tanımlanmıştır (Maurin ve Raoult, 1999). Bununla birlikte bu metotta asıl sınırlama IFA veya ELISA'dan daha fazla miktarda antijen gerektirmesidir. Son yıllarda çok yoğun partikül aglütinasyon'un MA'dan daha kesin ve çok daha hassas olduğu kanıtlanmıştır (Maurin ve Raoult, 1999; OIE, 2008).

CFT birçok ülkede birçok laboratuvarında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu metot genelde iki türün (Nine Mile ve Henzerling) karışımından hazırlanan Faz II antijenlerini veya Nine Mile'den hazırlanan Faz I ve Faz II karışımı kullanır. Reaksiyon iki evrede gerçekleşir. Önce antijen ve CF antikorları karıştırılır sonra koyun eritrositleri ve anti koyun

eritrosit serumu; ilk adımda antijen/antikor kompleksi tarafından komplementin fiksasyonu eritrositlerin lize olmasına izin vermez. Buna karşın eğer komplementi fikse eden antikorlar yoksa eritrositler lize olur. Sonrasında hemoliz oranı örnek serumdaki spesifik antikor seviyesine bağlı olarak ters orantılı gelişir.

Sonuçların Değerlendirilmesi: Titre 1/10 ve 1/40 arasında latent infeksiyonu karakterize eder. Titre 1/80 ve üzerinde 5-10 hayvanlık bir grupta infeksiyon fazını gösterir (OIE, 2008).

2.6.3.3. ELISA (Enzym-Linked Immuno Sorbent Assay)

Bu teknik yüksek sensitiviteye ve iyi spesifiteye sahiptir. Laboratuvarlarda kolayca kullanılabilir ancak spektrofotometre ve reagent ihtiyacı duyulmaktadır (OIE, 2008). ELISA, IFA ve CFT'den daha hassas bir test olarak açıklanmaktadır (Maurin ve Raoult, 1999). Bu nedenle ELISA, IFA ve CFT'ne karşı tercih edilmektedir. Büyük ölçekli taramalar ve veteriner teşhislerinde çeşitli hayvan türlerinde *C. burnetii* antikorlarının saptanmasında güvenilir bir tekniktir. Nispeten saf antijen gerekmektedir. CFT için hazırlanan antijenler playt kaplamada kullanılabilir. Faz II veya hem Faz I hem de Faz II antikorları saptayabilen ticari olarak kullanıma hazır kitler mevcuttur (OIE, 2008). Mikroplayt kuyucukları inaktive *C. burnetii* antijenleri ile kaplanmıştır. Dilüe serum örnekleri kuyucuklara konur antijenle reaksiyona girer. Bağlanmamış materyal yıkama esnasında uzaklaştırılır. Konjugat (peroxidaz işaretli anti ruminant Ig) antijene bağlanmış spesifik antikorla reaksiyona girer. Reaksiyona girmeyen konjugat yıkama işlemiyle uzaklaştırılır. Enzim substrat eklenir. Substrat dönüşüm oranı bağlı antikor miktarı ile orantılıdır. Reaksiyon uygun zamanda durdurulur ve renk değişimi spektrofotometre ile ölçülür.

Sonuçların Değerlendirilmesi: Ticari kitler için yorum ve değerler kitle birlikte sağlanmaktadır. Örneğin serum örneklerinin ve pozitifin (Ab_{pos}) ile negatifin (Ab_{neg}) kontrollerin absorbans (Ab) değerlerinin hesaplanması ve değerlendirilmesi aşağıdaki formüle ve tabloya göre hesaplanabilir (OIE, 2008).

$\frac{Ab - Ab_{neg}}{Ab_{pos} - Ab_{neg}} \times 100$	Sonuçların Yorumlanması		
	Ab	< %30	Negatif
	Ab	≥%30 ile >40	Şüpheli
Ab	> %40	Pozitif	

Şekil 2.5. Serolojik bulguların hesaplanması ve değerlendirilmesine ilişkin yöntem

Q humması teşhisi için önerilen diğer yöntemler Dot immünoblotting, Western immünoblotting, indirekt hemolisis ve RIA'dır. Dot immünoblotting ve Western immünoblotting hassas ve spesifik testlerdir. Meydana çıkan farklı antijenlerin moleküler kütleleri 10 ile 100 kDa arasında değişir. 50, 80, 160 kDa antijenleri ile reaksiyona giren antikorlar kronik Q hummasının belirleyicileri olarak düşünülür. Bazı araştırmacılar western immünoblotting testinin zaman alıcı bir yöntem olduğunu ve elde edilen sonuçlar çoğaltılamamasından ötürü çok kullanışlı olmadığını bildirmişlerdir. Tokaravich ve arkadaşları (2006) çok hassas ve spesifik olan indirekt hemolisis testini önermektedirler. RIA ise Döller ve arkadaşları (1984) tarafından hassas ve spesifik bir teknik olarak önerilmektedir. Bununla birlikte bu yöntem sadece radyoaktif donanımlı laboratuvarlarda yapılabilmektedir (Maurin ve Raoult, 1999).

Serolojik sonuçları yorumlarken kros reaksiyonlar en önemli karışıklık kaynağıdır ve bunlar kullanılan serolojik tekniğe göre farklılık gösterir. Kros reaksiyon *C. burnetii* ile hem *Legionella pneumophila* ve *Bartonella quintana* hem de *Bartonella henselae* arasında tanımlanmaktadır. *C. burnetii* ve *Legionella* türleri nedeniyle atipik pnömoninin etiyolojik tanısında yada *C. burnetii* ve *Bartonella* türleri nedeniyle oluşan atipik pnömoninin etiyolojik tanısında yada *C. burnetii* ve *Bartonella* türleri nedeniyle kültür negatif endokarditisin etiyolojik tanısında bu çeşit kros-reaksiyonlar düşünülmelidir. Ayırt edici bir tanıda hem anti Faz I hem anti Faz II *C. burnetii* antijenlerine karşı nicel antikor titreleri belirlendiğinde kolaylıkla yapılabilir. Sonuç olarak Q humması'nın tanısını serolojiye dayanmaktadır ancak serum örnekleri semptomların başlangıcından 1,5 ay sonra ya da daha geç toplanırsa Q hummasının tanısını kesinlikle kabul edilmez. PCR tabanlı metotlar kültürlerde negatif sonuç alındığı zaman Q humması hastalığının tanısını doğrular. Fakat rutin teşhiste genellikle gerekli değildirler. Ayrıca PCR tabanlı metotlardan elde edilen sonuçlar dikkatle ele alınmalıdır çünkü bazen yanlış pozitif sonuç elde etme riski vardır (Maurin ve Raoult, 1999).

2.7. Koruma, Kontrol ve Tedavi

Hayvanlarda infeksiyon akut seyrettiği için tedavi amaçlı uygulamalara pek başvurulmamaktadır. Ancak bazı araştırmacılar abort veya doğumlar sonrasında antibiyotik kullanımını etkenin saçılım süresini kısalttığını ayrıca hastalık saptanan sürülerde koruma amaçlı antibiyotik uygulamalarının da abort vakalarında azalma sağladığını bildirmektedirler (Bouvery-Arricau ve ark., 2004). Bu nedenle araştırmacılar, aşılamanın Q hummasının bireylerde ve çiftlik hayvanlarında ortaya çıkmasını engellemek için en

mantıklı strateji olduğu konusunda hem fikirdirler (Arda ve ark., 1992; Maurin ve Raoult, 1999; OIE, 2008). Aşılama bazı ülkelerde mesleki riske sahip ve enfeksiyona maruz kalabilecek insanlara uygulanmaktadır. 1989'da Avustralyalı yetkililer Henzerling türünden hazırlanan Faz I *Coxiella burnetii* etkenini formaldehitte inaktive (Q-VAx, CSL Ltd, Australia) edilmesiyle bir aşı hazırlamışlardır. *Coxiella burnetii*'nin farklı fazlarını içeren aşılar bulunmaktadır. Ancak Faz I ile hazırlanmış aşılarda Faz II'ye nazaran 100-300 kat daha etkili olduğu bildirilmiştir. (Bouvery-Arricau ve ark., 2005b). Bazı araştırmacılar keçilerde Faz II ile hazırlanan aşılarda abortlara karşı koruyucu olmadığını da bildirmektedirler (Bouvery-Arricau ve ark., 2005b; Souriau ve ark., 2003). Faz I antijenine karşı hem Faz I hem de Faz II antikolar oluşurken Faz II antijenine karşı sadece Faz II antikoları oluşmaktadır (Williams ve ark. 1984). Bu nedenle aşı çalışmaları da Faz I ile hazırlanan aşılarda kullanımına yönelik gelişmektedir. Ticari olarak kullanımda olan aşılardan en çok test edileni Avustralya'da formalinle hazırlanan Faz I (Q-Vax) aşısıdır ve günümüzde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (Cutler ve ark., 2007). Avustralya'da yapılan çalışmalar Q-Vax aşısının % 100 koruma sağladığı ve bağışıklığın 5 yıldan uzun süre devam ettiğini göstermiştir. Slovakya'da ineklerin aşılmasında da inaktif Faz I aşısı ticari olarak kullanılabilir. Slovakya'da Q humması ile ilgili bir derleme, 10 yıldır gerçekleştirilen geniş ölçekli sığır aşılması ve ülke içi hayvan nakillerinin veteriner kontrolü ile yapılması sonucu insan ve hayvan Q hummasında azalma olduğunu bildirmektedir (Waag, 2007). Bu aşı Nine Mile Faz I türünden hazırlanan saflaştırılmış antijenin formaldehitte inaktivasyonu yolu ile üretilmiştir. Gebe keçilerde aşılamanın etkinliğini ve etkenin abort ve sütle saçılımının engellenmesi, vajinal akıntı ve dışkıyla atılmasına etkisi ile ilgili araştırmalar sürmektedir (OIE, 2008).

İnfekte hayvanların aşılması durumunda muhtemel yan etkiler ve Q hummasının yayılımı hakkında bilgi yeterli değildir. Bu nedenle bazı yazarlar seronegatif hayvanların seçilip aşılması ve takip eden yıllarda genç hayvanların aşılmasını tercih edilmesi gerektiğine inanmaktadırlar. Şu an Q hummasının kontrolü için selektif ve selektif olmayan yöntemlerin karşılaştırılması için maliyet-fayda ilişkisi açısından kullanılabilir veriler yeterli düzeyde değildir (OIE, 2008).

Koyun ve keçi yetiştiriciliği yapılan bölgelerdeki Q humması enfeksiyonunun gelişiminin azaltılması yönünde bir diğer önlem de sütlerin pastörizasyonu veya sterilizasyonudur.

Bunlara ek olarak hayvan hareketlerinin ve işlenmemiş hayvansal materyallerin kontrolü, enfeksiyon saptanan hayvanların özel alanlarda ve koruyucu ekipman kullanılarak

doğumlarının yaptırılması, doğum sezonlarında dezinfeksiyon ve diğer hijyenik önlemlerin artırılması, gebelik ürünlerinin ve atık materyallerin kontrollü imhasının yapılması etkenin yayılmasında ve infeksiyon oluşmasında önemli korunma tedbirleri olarak sayılabilir (Maurin ve Raoult, 1999; Kılıç ve Çelebi, 2008; Rodolakis, 2006).

İnsanlarda akut infeksiyonlar genelde kendiliğinden iyileşme gösterir ve teşhis sürecinde hasta genelde iyileşme dönemindedir. Tedavi amacıyla eritromisin, tetrasiklin, doksisisiklin + hidroklorokuin ve rifampisin akut infeksiyonda en yaygın kullanılan antibiyotiklerdir. Kronik infeksiyonlarda ise tedavi oldukça uzun sürmektedir (18 – 36 ay süreyle her gün) (Maurin ve Raoult, 1999; Kazar, 2005).

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOT

3.1. Serum Örnekleri

Çalışmaya ilişkin kan örnekleri 2014 yılında Mayıs – Haziran ayları arasında Çanakkale ili Ayvacık ilçesine bağlı toplam 7 bölgede (köy ve mera), koyun yetiştiriciliği yapılan 12 işletmedeki 238 farklı yaştaki Sakız ırkı koyundan elde edilmiştir. Sürüdeki örnek alınacak hayvanların belirlenmesinde kene enfestasyonu yönünden pozitif olan hayvanlar öncelikli kabul edilmiştir. Kene varlığı saptanmayan sürülerde rastgele seçim yapılmıştır. Belirlenen hayvanlardan kan alma işleminden önce hayvan bakıcılarından alınan anamnezler doğrultusunda ve genel muayene bulgularına göre sağlıklı görünümlü hayvanlar örnek alımı için hazırlanmıştır. Kanlar v. jugularisten antisepsi kurallarına uyularak antikoagülsüz vakumlu steril tüplere alınmıştır.

Örnekler pıhtılaştıktan sonra tüpe yapışık kısımlar ayrılmış, 1500 rpm de 10 dk santrifüj edilerek serumlar elde edilmiş ve kapaklı tüplerde saklanmak üzere test edilinceye kadar -24°C derin dondurucuda saklanmıştır. Örnekleme yapılan hayvanlara ilişkin abort, erken doğum, sağlıklı doğum ve yaşına ilişkin bilgiler kaydedilmiştir. Ayrıca işletmenin yapısı ve büyüklüğü de not edilmiştir.

3.2. Kene Örnekleri

Kan örneği alınan hayvanların bulunduğu sürüdeki koyunlar kene enfestasyonu yönünden muayene edilmiş; hayvanların vücutlarında aktif olan keneler yöntemine uygun olarak toplanmış ve boş tüplere konularak -24°C derin dondurucuda identifikasyon yapılmıncaya kadar saklanmıştır. Daha önce kene mücadelesi yapıp yapılmadığı ve mücadele yöntemlerine ilişkin bilgiler de kaydedilmiştir.

3.3. ELISA Kiti

Serum örnekleri, *C.burnetii*' ye karşı oluşmuş spesifik antikorlar yönünden ELISA kiti (CHEKIT Q-Fever, IDEXX (ver: 06-40669-00), İsviçre) ile incelenmiştir. Kit içeriği ve bileşenlerine ait özellikler Çizelge 3.1. de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. CHEKIT Q-Fever ELISA teşhis kiti içeriği

İnaktif Faz I ve Faz II antijen ile kaplı mikropleyt	2 ad
Anti-ruminant IgG-PO konjugat, monoklonal antikor	24 ml
Pozitif kontrol serumu	0.4 ml
Negatif kontrol serumu	0.4 ml
10x Konsantre yıkama solüsyonu	2 x 100 ml
TMB Substrat solüsyonu	20 ml
Durdurma solüsyonu TMB	20 ml

3.4. ELISA Pleyt Okuyucu

Pleytlerin 450 nm de okunması ELISA mikropleyt okuyucusu ile gerçekleştirilmiştir (Multiscan-FC, ThermoScientific, 2010, USA)

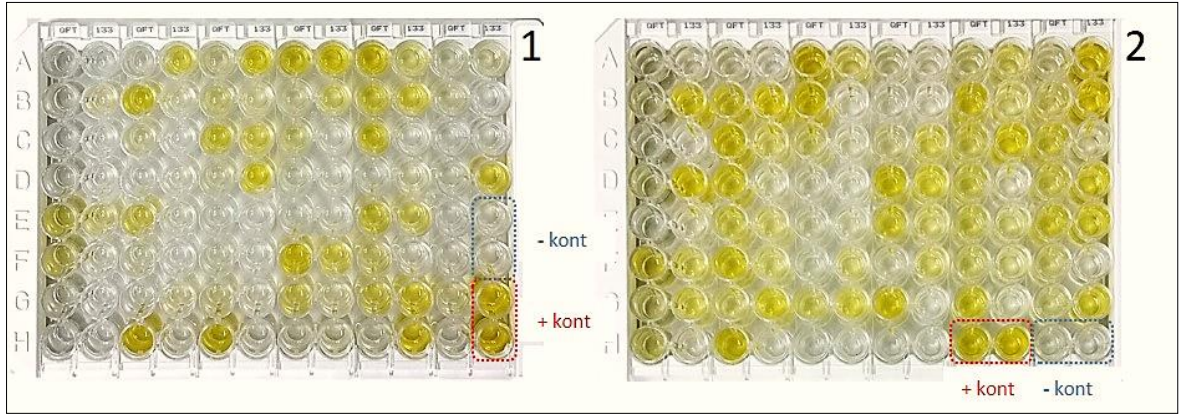
3.5. Serolojik Yöntemde Kullanılacak Serum Örneklerinin Belirlenmesi

Çalışmamızda 238 serum örneği içerisinde infeksiyonun epidemiyolojisinde etkili olduğu düşünülen faktörlere göre dengeli bir dağılım oluşturmak için 179 serum analiz için seçilmiştir. Dağılımda gözetilen faktörler yaş, doğum bilgisi, kene varlığı, kene mücadelesi bilgisi ve sürü büyüklüğüdür.

3.6. Pleytlerin Okunması ve Sonuçların Değerlendirilmesi

Analiz üretici firma talimatlarına göre yapılmıştır. Buna göre tüm öncelikle tüm reagentler oda sıcaklığına (18 °C – 25 °C) ayarlanmıştır. Sulandırma ve yıkama işlemlerinde kullanılacak olan konsantre yıkama solüsyonu 1:10 oranında sulandırılmıştır. Kontroller ve serum örneklerinin yıkama solüsyonu ile 1/400 oranında ön sulandırması yapılarak kontroller ve serum örneklerinden 100 µl mikropleytin gözlerine konmuş ve mikropleyt kısa bir süre hafifçe çalkalanmıştır. Mikropleyt üzeri kapatılarak, nemli ortamda 37°C (±2 °C) de 60 dakika (± 5 dakika) inkube edilmiş; inkubasyondan sonra pleytler 300 µl yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanmıştır. Her yıkama işlemi sonrasında pleytlerin gözlerindeki tüm içerik aspire edilerek, son aspirasyonu takiben absorbent materyale her bir pleytin gözlerindeki yıkama sıvısı hafif vuruşlar ile boşaltılmıştır. Her bir göze 100 µl Anti-ruminant IgG-PO konjugat eklenmiştir. Mikropleyt üzeri kapatılarak, nemli ortamda 37°C (±2 °C) de 60 dakika (± 5 dakika) inkube edilmiş ve yıkama işlemi tekrarlanmıştır. Her bir göze 100 µl

TMB Substrat ilave edilerek oda sıcaklığında (18 °C – 25 °C) 15 dakika inkube edilmiştir. İnkubasyon sonrasında her bir göze 100 µl durdurma solüsyonu TMB ilave edilmiştir.



Şekil 3.1. Analiz sürecinin sonucunda mikroplyetler

Sonuçlar ELISA reader ile 450 nm dalga boyunda okunmuş; önce ölçümlerin geçerli olup olmadığı belirtilen kritere (pozitif kontrolün OD 2.0'yı, negatif kontrolün OD 0.5'i geçmemeli, pozitif ve negatif kontrolün arasındaki fark ise 0.3'e eşit veya büyük olmalıdır) göre kontrol edilmiştir.

Sonuçlar aşağıda bildirilen formüle göre hesaplanmıştır.

$$\text{Değer (\%)} = \frac{OD_{\text{serum}} - OD_{\text{neg}}}{OD_{\text{poz}} - OD_{\text{neg}}} \times 100 \quad (3.1)$$

Hesaplanan sonuçlar Çizelge 3.2.' de belirtilen kriterlere göre yorumlandı

Çizelge 3.2. Absorbsiyon değerinin serolojik yorumlanma aralıkları.

Sonuç	<% 30	≥% 30 ile < 40 %	≥% 40
Yorum	negatif	şüpheli	pozitif

3.7. Parazitolojik Yöntem

Toplanan kenelerin tür ve cinsiyet ayrımı U.Ü. Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

3.8. İstatistiksel Analizler

Kene ile enfeste koyun oranının kene mücadelesi yapılan ve yapılmayan işletmelere göre değişimini belirlemek amacıyla binomiyal dağılım temelinde genelleştirilmiş eşitlik kestirimi yöntemi kullanılmıştır.

Yine Q-humması pozitif hayvanların kene mücadelesi yapılıp yapılmaması, yaş (1, 2, ≥ 3), koyunun o yıl doğum yapıp yapmadığı ve örnek alınan hayvanın işletmesinin sürü büyüklüğüne göre değişimleri binomiyal dağılım temelinde genelleştirilmiş eşitlik kestirimi yöntemine göre analiz edilmiştir. Odds oranlarının hesaplanmasında $\psi=e^b$ eşitliği kullanılmıştır. Eşitlikte e Euler sayısını, b ise ilgili faktör seviyesinin tahmin değerini göstermektedir.

Ayrıca ELISA cihazından elde edilen absorpsiyon değerleri karekök transformasyonuna tabi tutularak varyans analizinin ön koşullarına yaklaştırılmış ve kene mücadelesi yapılıp yapılmaması, yaş (1, 2, ≥ 3), koyunun o yıl doğum yapıp yapmadığı ve örnek alınan hayvanın işletmesinin sürü büyüklüğüne (kovaryant) göre doğrusal sabit bir istatistiksel modelle varyans analizi uygulanmıştır.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SAS (1999) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

BÖLÜM 4

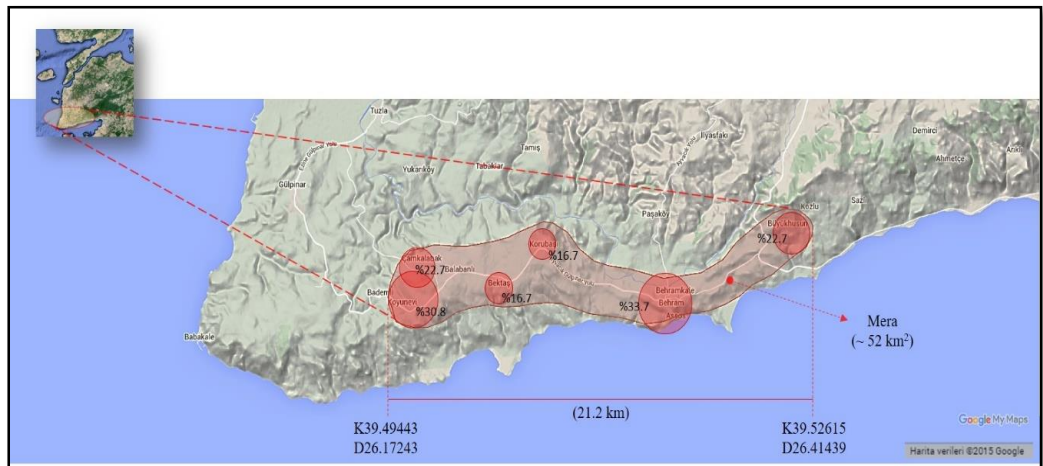
ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. Serolojik Bulgular

Serum örneklerinden elde edilen serolojik bulgulara göre enfeksiyonun Ayvacık ilçesindeki genel prevalansı % 20.1 bulunmuştur. ELISA sonuçlarının köylere göre dağılımı Çizelge 4.1.' de verilmiştir. Coğrafik dağılımı ve sürülerden örnekleme yapılan dönemde mera olarak kullanılan bölgeler Şekil 4.1.'de sunulmuştur. En yüksek seropozitiflik % 33.3 düzeyinde Behram köyünde bulunurken Balabanlı köyünde hiçbir hayvanda pozitif değer saptanmamıştır. Serumların serolojik analizinde % 7.3 düzeyinde ara değer (şüpheli) elde edilmiştir. Bölgeler bazında en yüksek ara değer % 23.5 düzeyinde Balabanlı köyündeki işletmede bulunmuştur (Çizelge 4.1.).

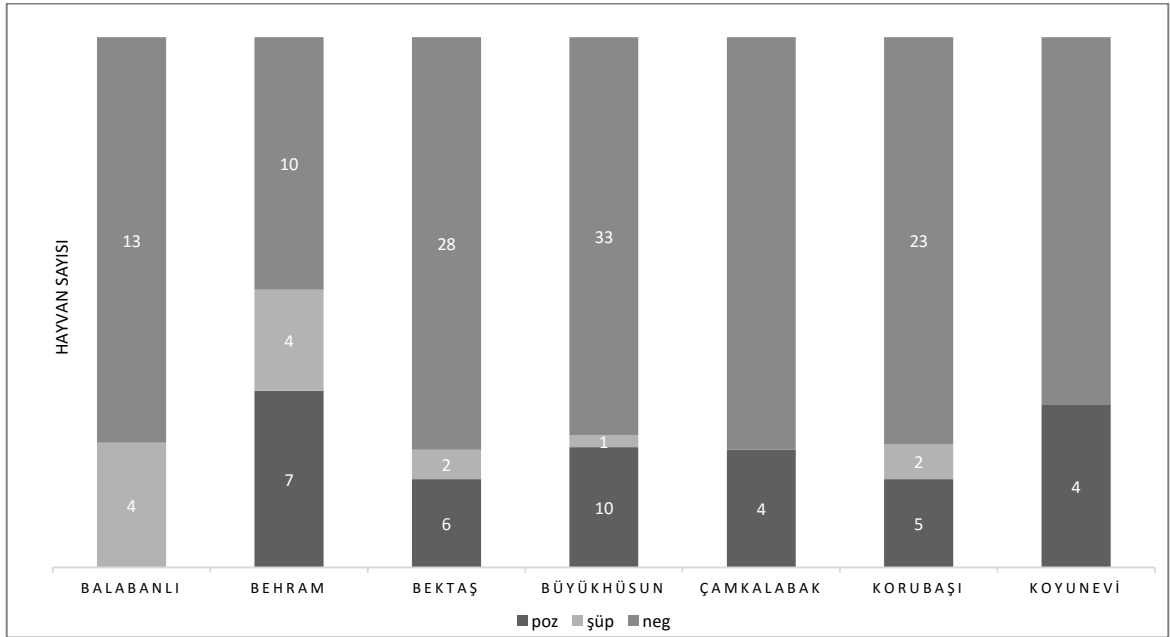
Çizelge 4.1. *C. burnetii* yönünden serum örneklerinin bölgelere göre oranları

Bölgeler	Pozitif, % (n)	Negatif, % (n)	Şüpheli, % (n)	Toplam
Balabanlı	0 (0)	76.5 (13)	23.5 (4)	17
Behram	33.3 (7)	47.6 (10)	19.0 (4)	21
Bektaş	16.7 (6)	77.8 (28)	5.6 (2)	36
Büyükhüsün	22.7 (10)	75.0 (33)	2.3 (1)	44
Çamkalabak	22.2 (4)	77.8 (14)	0 (0)	18
Korubaşı	16.7 (5)	76.8 (23)	6.7 (2)	30
Koyunevi	30.8 (4)	69.2 (9)	0 (0)	13
Toplam	20.1 (36)	72.6 (130)	7.3 (13)	179

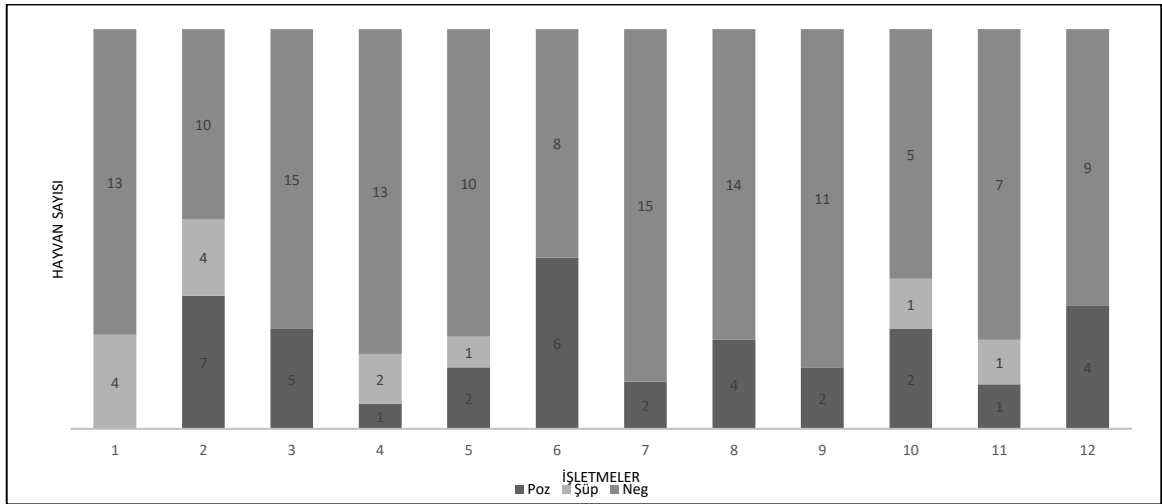


Şekil 4.1. *C. burnetii* yönünden seropozitiflik oranlarının bölgesel dağılımı

Şekil 4.2’ de köylere göre, Şekil 4.3’de ise işletmelere göre serolojik olarak pozitif, şüpheli ve negatif hayvan sayılarının dağılımları verilmiştir.



Şekil 4.2. İnfeksiyona ilişkin serolojik bulguların köylere göre dağılımı



Şekil 4.3. İnfeksiyona ilişkin serolojik bulguların işletmelere göre dağılımı

4.2. Parazitolojik Bulgular

Kan örneği alınan işletmelerdeki koyunlarda saptanan kene örneklerinin tür teşhisine yönelik parazitolojik incelemeler sonucunda tüm kenelerin *Rhipicephalus sanguineus* türüne ait olduğu belirlendi. Parazitolojik bulgulara ilişkin veriler Çizelge 4.2. de sunulmuştur.

Çizelge 4.2. Koyun ve kenelere ilişkin parazitolojik bulgular

İşletme No (Köy)	Kene saptanan koyun (n)	Dişi kene sayısı	Erkek kene sayısı	Kene mücadeles i	Toplam kene
1 (Balabanlı)	-	-	-	+	-
2 (Behram)	13	14	10	+	24
3 (Bektaş)	1	1	-	+	1
4 (Bektaş)	10	9	21	-	30
5 (Büyükhüsün)	3	3	3	-	6
6 (Büyükhüsün)	5	5	5	+	10
7 (Büyükhüsün)	10	10	10	-	20
8 (Çamkalabak)	-	-	-	+	-
9 (Korubaşı)	9	13	7	+	20
10 (Korubaşı)	5	8	4	+	12
11 (Korubaşı)	6	7	6	-	13
12 (Koyunevi)	-	-	-	+	-
Toplam	62	70	66		136

4.3. İnfeksiyon Epidemiyolojisi Üzerine Etkili Faktörler

Kene mücadelesi yapılan işletmelerde kene bulunan hayvan oranı % 29.4 bulunurken herhangi bir mücadele yöntemi kullanmayan işletmelerde bu oran % 53.8 düzeyindedir. Kene mücadelesi yapılmayan işletmelere ilişkin istatistik bulgular Çizelge 4.3.'de sunulmuştur. Kene mücadelesinin sürüdeki koyunlardaki kene varlığı üzerine yüksek düzeyde etkili olduğu ve kene mücadelesi yapılmayan işletmelerdeki koyunlarda kene saptama oranınının 2.80 kat fazla olduğu görülmektedir (P=0.0006).

Çizelge 4.3. Kene mücadelesi yapılmayan işletmelere ilişkin tahmin değeri (b), standart hatası (SH), tahmin değerine ilişkin güven aralıkları ve odds oranı (ψ)

b	SH	Wald 95 (%) Güven Aralığı	ψ	P	
1.0296	0.3004	0.4409	1.6184	2.80	0.0006

Kene mücadelesi yapılan işletmelere ait $b = 0.00$ ve $\psi = 1.00$ 'dir

İnfeksiyonun prevalansında etkili olduğu düşünülen bazı faktörlere ilişkin istatistik analizler Çizelge 4.4.'de verilmiştir.

Çizelge 4.4. incelendiğinde kene mücadelesi, yaş, doğum yapma ve sürü büyüklüğünün infeksiyonun seroprevalansını önemli düzeyde etkilemediği görülmektedir ($P>0.05$).

Çizelge 4.4. Bazı faktörlerin *C. burnetii* seroprevalansına etkisine ait tahmin değerleri (b), standart hataları (SH), tahmin değerine ilişkin güven aralıkları ve odds oranları (ψ) ile P değerleri

Faktör		b	SH	Wald 95% Güven Aralığı		ψ	P
Kene Mücadelesi	Yapılmayan	-0.9698	0.5840	-2.1144	0.1749	0.38	0.0735
Yaş	1	0.7677	0.5927	-0.3941	1.9294	2.15	0.3823
	2	0.1274	0.5797	-1.0088	1.2636	1.14	
Doğum Bilgisi	Doğurmuş	-0.1219	0.5152	-1.1317	0.8879	0.89	0.8132
Sürü Büyüklüğü		0.0068	0.0082	-0.0092	0.0228	1.01	0.4099

Kene mücadelesi yapılan işletmeler, 3 ve üzeri yaştaki koyunlar ve doğurmamış olan koyunlara ait $b = 0.00$ ve $\psi = 1.00$ 'dir

Çizelge 4.5. Bazı faktörlerin absorpsiyon değerlerine etkisine ait en küçük kareler ortalamaları (EKKO), bunların standart hataları (SH) ile P değerleri

Faktör	Seviye	EKKO	SH	P
Kene Mücadelesi	Yapılmayan	3.78	0.521	0.1509
	Yapılan	4.75	0.410	
Yaş	1	4.36	0.563	0.9371
	2	4.11	0.498	
	3	4.33	0.661	
Doğum Bilgisi	Doğurmuş	4.17	0.419	0.7794
	Doğurmamış	4.36	0.519	
Sürü Büyüklüğü	Tahmin Değeri	0.03	0.011	0.0231

Kene mücadelesi yapılan işletmeler, 3 ve üzeri yaştaki koyunlar ve doğurmamış olan koyunlara ait $b = 0.00$ ve $\psi = 1.00$ 'dir

Çizelge 4.5.' de sunulan bulgular incelendiğinde kene mücadelesi, yaş ve doğum faktörlerinin absorpsiyon değerine etkisi istatistiki olarak önemsiz düzeyde gerçekleşirken ($P>0.05$), sürü büyüklüğünün etkisi önemli bulunmuştur ($P=0.02$).

4.4. Tartışma

İnfeksiyonun prevalansının araştırılması ve epidemiyolojisinde etkili olan faktörlerin belirlenmesin hastalığın kontrolü için oldukça önemlidir. Bu nedenle çalışmada bölge ve yöntem belirlenirken enfeksiyonun prevalansında etkili olduğu düşünülen faktörler değerlendirilmiştir. Şekil 4.1. incelendiğinde örnekleme alanının 26°.17' - 26°.41' boylam, 39°.49' - 39°.53 enlemler arasında güneyde sahil şeridi ile kuzeyde Tuzla Çayı arasındaki yaklaşık 52 km²'lik mera alanında yapıldığı görülmektedir. Bölgedeki hayvancılık faaliyetlerinin büyük bir bölümünü koyunculuk oluşturmaktadır. Ayvacık ilçesi mevsimsel periyot içerisinde yetiştiriciler tarafından kene bildirimlerinin ilk olarak yapıldığı ve kene enfestasyonunun yoğun olduğu bir bölgedir. Kış ayları da olmak üzere her mevsimde kene varlığına rastlanmaktadır (Çalışkan, 2009). Bu noktada önemli bir zoonoz olan Q hummasının prevalansının belirlenmesi aşamasında Ayvacık ilçesinin uygun olabileceği düşünülmüştür. Kan örneği alınan toplam 179 koyunun % 34.6'sında kene saptanmıştır. Kene mücadelesi yapılan işletmelerde dahi % 29.4 oranında kene enfestasyonu belirlenmesi bölgede kenenin yoğun olduğunu göstermektedir. Literatür bilgisi hastalığın bulaşmasında kenelerin önemli bir vektör olduğunu işaret etmektedir (Maurin ve Raoult, 1999). ABD'de Smoyer (2006) PCR ile hayvan barınağından toplanan farklı türlerde 450 kenede Nested-PCR – DNA dizilimi ile 144 (% 32), İspanya da Toledo ve ark. (2009), PCR- RLB ile, 1039 mera kenelerinin % 7.7 sinde ve hayvanlardan toplanan 443 kenelerin % 3.4 ünde, Almanya'da, Hildebrandt ve ark. (2011), RT- PCR ile 1000 *Ixodes ricinus* kenelerinin 19 (% 1.9)'unda Japonya'da Ho ve ark. (1995), 15 mera kenelerinin 4(% 26.7), Kıbrıs Rum Kesimin de Psaroulaki ve ark. (2006), PCR ile hayvanlardan toplanan 141 kenelerin 11 (% 7.8) inde *C. burnetii* saptamışlar ve kenelerin Q humması epidemiyolojisinde önemli rol oynadığını bildirmişlerdir. Psaroulaki ve ark. (2014)'nın farklı bir çalışmasında ise *C. burnetii* izolasyonu yapılan kenelerin toplandığı sığırlardaki seropozitiflik arasında güçlü bir ilişki olduğunu saptamışlardır. Buna karşın kene türlerinde etkenin araştırılmasına yönelik bazı çalışmalarda aksi sonuçlar bildirilmiştir. Pluta ve ark. (2010) *Dermacentor spp.* cinsi 666 kene örneğinde, Astobiza ve ark. (2011) 340, Wallmenus ve ark. (2011) İsveç'te 887, Reye ve ark. (2010) Lüksemburg'da 1394 *Ixodes ricinus* türü kenelerden hiçbir örnekte PCR ile pozitif sonuç saptamamışlardır. Kuzey İspanya'da Barandika ve ark. (2007), 691 mera olgun *Ixodidae* kenelerinin sadece birinde, Hollanda'da Sprong ve ark. (2012), PCR ile 1891 mera *Ixodes ricinus* kenelerinin % 0.2 sinden azında *C. burnetii* saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu bağlamda çalışmamızda kenelerin prevalans üzerine etkisinin olabileceğini varsayarak bölgeyi temsil edebilecek düzeyde işletmeden kan örnekleri ile birlikte sürüde saptanan

keneler de toplanmıştır. Çizelge 4.3 incelenecek olursa sürülerde kene mücadelesinin hayvanlarda kene saptanması üzerine önemli derecede etkili olduğu görülmektedir. Buna göre kene mücadelesinin yapılmaması kene saptama oranını 2.8 kat artırmaktadır (P=0.0006). Ancak Çizelge 4.4. incelendiğinde kene mücadelesinin prevalans üzerinde istatistiki olarak önemsiz düzeyde etkiye sahip olduğu görülmektedir (P=0.07). Q humması ile kene mücadelesi arasındaki ilişki konusunda az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Ülkemizde Çetinkaya ve ark. (2000), Elazığ ilinde kene mücadelesi yapılan koyun ve sığırlarda % 8.7 ve % 2.6, kene mücadelesi yapılmayan koyunlarda ve sığırlarda % 11.8 ve % 6.2 seropozitiflik belirlediklerini ancak kene mücadelesinin istatistiki olarak önemli düzeyde fark oluşturmadığını bildirmişlerdir. Coşkun ve Savaş (2015), Bursa bölgesindeki abort yapmış koyunlarda % 51 düzeyinde seropozitiflik saptamışlardır. Aynı çalışmada kene mücadelesinin prevalansa etkisinin önemsiz olduğunu ifade etmişlerdir.

Bu tez çalışmasında hayvanların yaşlarına ilişkin elde edilen bulgularda istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamasına karşın hayvanın yaşı arttıkça seropozitiflik azalma eğilimi göstermektedir (P=0.3823). Bu rakamlara göre 3 yaşındaki hayvanlara nazaran 1 yaşındaki hayvanlarda 2.15 kat, 2 yaşındakilerde 1.14 kat daha yüksek seropozitiflik bulunmuştur (Çizelge 4.4.). Hastalığın prevalansında yaşın önemli olduğuna ilişkin bir bildirişe rastlanmamıştır. Bu durum *C. burnettii*'nin biyolojisi ve konağın bağışıklık sisteminin yanıtı göz önünde bulundurulduğunda beklenen bir sonuçtur. Etkene karşı hayat boyu bağışıklık gelişmektedir (Anderson, 2013) ve enfeksiyonu takip eden sonraki yıllarda antikor titrelerindeki göreceli azalma immünolojik olarak doğaldır.

Çizelge 4.4. incelenecek olursa daha önce doğum yapmış koyunlarda prevalansın doğum yapmayanlara kıyasla 0.89 kat daha düşük olduğu görülmektedir. Örneklemenin yapıldığı dönem doğum sezonunun dışında kalmakta ve işletmelerde abort vakalarının görülmemiş olması pozitif hayvanlarda enfeksiyonun doğumlardan sonra bulaşmış olabileceğini düşündürmektedir. Örneklemenin yapıldığı dönemdeki doğumlarda bölgedeki işletmelerden endemik sayılabilecek bir abortus bildiriminin de yapılmamış olması seroprevalansın aslında bir endemiye işaret etmediğini ancak bölgede hastalığın varlığının göstergesi olabileceğini işaret etmektedir. Doğum yapmış hayvanlarda prevalansın nispi olarak düşük olması da doğum yapmamış hayvanların yaş ortalamalarının düşük olması ile ilişkilendirilebilir.

Çizelge 2.4. incelendiğinde çalışmada belirlenen % 20.1 seviyesindeki seroprevalans düzeyi, coğrafik benzerlik gösteren Güney Marmara bölgesinde ELISA ile 743 serum örneğinde % 20 pozitiflik saptayan Kennerman ve ark (2010)'nın yaptığı çalışma ile çok

yakın düzeydedir. Benzer şekilde abort hikâyesi dikkate alınmaksızın sağlıklı koyunlarda rastgele örnekleme ile yapılan çalışmalardan bazı araştırmacılar, örneğin Van ilinde Karaca ve ark (2009), 465 serum örneğinde % 21.07, Erzurum, Kars ve Ağrı illerinde Leloğlu (1977), 456 serum örneğinde % 22.1, Elazığ ilinde Özdemir ve ark. (1999), % 21.5, Diyarbakır ilinde Arserim ve ark. (2011), 612 serum örneğinde % 25.4 düzeylerinde olmak üzere elinizde bulunan bu tez çalışmasının bulgularına oldukça yakın sonuçlar elde etmişlerdir. Buna karşın tez çalışmasındaki bulgulara oranla düşük veya yüksek yayınlar da mevcuttur. Aydın ilinde Kılıç ve ark. (2005)'nın IFA ile değerlendirdikleri 100 serum örneğinde % 3, Elazığ ilinde Kalender ve ark. (2001) % 11, Çetinkaya ve ark. (2008) % 9.1, seropozitiflik belirlemişlerdir. Doğu illerinde Ceylan ve ark. (2009), ELISA ile 92 serum örneğinde % 5.4, Kırıkkale ilinde Doğru ve ark (2010), IFA ile 88 serum örneğinde Faz I antijenine karşı % 63.6, Faz II antijenine karşı % 54.5, düzeyinde yüksek düzeyde prevalans belirlemişlerdi.

Çizgele 2.4'e bakıldığında farklı ülkelerdeki araştırmacıların abort hikayesini dikkate almaksızın sağlıklı koyunlarda yaptıkları çalışmalarda da % 0.7 ile % 63 arasında değişen seroprevalanslar görülmektedir. İrlanda'da Ryan ve ark. (2011), indirekt ELISA ile 2197 serum örneğinde % 0.7, Kanada'da Lang ve ark. (1990), ELISA ile 3765 serum örneğinde % 1.5, Hollanda'da Brom ve ark. (2013) ELISA ile 52 serum örneğinde % 7.7, Arnavutluk'da Çekani ve ark. (2008), ELISA ile 350 serum örneğinde % 8.80, İspanya'da Garcia Perez ve ark. (2009), ELISA ile 1011 serum örneğinde % 8.9, ABD'de Deforge ve ark. (2006), CF test ile 268 serum örneğinde % 10, İspanya'da Ruiz-Fons ve ark. (2010), ELISA ile 1298 serum örneğinde % 12.3, Ermenistan'da Tarasevic ve ark. (1976), MA ile 172 serum örneğinde % 14.50, Japonya'da Htwe ve ark. (1992), IFA ile 256 serum örneğinde Faz I antijenine karşı % 17.6, Faz II antijenine karşı % 28.1, Kıbrıs Cumhuriyeti'nde Psaroulaki ve ark. (2006), IFA ile 481 serum örneğinde % 18.90, İran'da Sakhaee ve ark. (2010), ELISA ile 85 serum örneğinde % 29.42, Meksika'da Salines ve ark. (2002), İspanya'da Kanarya Adaları'nda Rodriguez ve ark. (2010), ELISA ile 369 serum örneğinde % 31.70, ELISA ile 90 serum örneğinde % 40, Mısır'da Soliman ve ark (1992), 40 serum örneğinde IFA ile % 38, konvesiyonel EIA ile % 50, CEIA ile % 63, Sudan'da Reinthaler ve ark. (1998), MA ile 32 serum örneğinde % 62.50 düzeylerinde bildirmişlerdir.

Çizgele 4.5. incelendiğinde Çizgele 4.4. ile benzer şekilde kene mücadelesinin (P=0.1509), hayvanın yaşının (P=0.9371) ve doğum bilgisinin (P=0.7794) absorpsiyon üzerine etkili olmadığı görülmektedir. Buna karşın Çizgele 4.4. ve Çizgele 4.5. birlikte değerlendirildiğinde sürü büyüklüğünün prevalans üzerine etkisinin önemsiz olduğu ancak

absorbsiyon değeri üzerinde pozitif yönde etkili bir faktör olduğu görölmektedir ($P=0.0231$).
Bu yönde değerlendirme yapan başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

BÖLÜM 5

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada elde edilen bulgular benzer çalışmalarla kıyaslandığında Ayvacık bölgesinde Q humması hastalığının % 20.1 düzeyinde yüksek sayılabilecek bir prevalansa sahip olduğunu göstermektedir.

Kene mücadelesi ile seropozitiflik arasında bir ilişki bulunmadığında ilişkin bulgu, araştırmaya konu Ayvacık ilçesinin güneyinin kene enfestasyonunun yoğun olduğu bir bölge olmasına karşın kene varlığının ve mücadelesinin hastalığın epidemiyolojisinde önemli bir etkiye sahip olmayabileceğini düşündürmektedir. Ancak kenenin *C. burnetii*'nin doğal bir rezervuarı olması kene mücadelesinin coğrafik düzeyde yayılması üzerine etili olabileceğini düşündürmektedir. Kene-prevalans ilişkisinin doğrudan belirlenebilmesi için serolojik testlerin yanı sıra vektörlerde genetik tabanlı teşhis metotları ile paralel çalışmalar yapılması gerekmektedir. Sürü yaşamına sahip hayvanlarda populasyon içerisinde bulaşmanın en hızlı yolunun kontaminasyonla olması kene-prevalans ilişkisini maskeliyor olabilir. Zira etken kenelerin dışkılarında da yüksek miktarlarda bulunmaktadır ve çevreye saçılmaktadır. Tüm bu faktörler değerlendirildiğinde hastalık etkeninin kenelere geçişi yönünden yabani hayvanlar ve ruminantlar da keneler için etkenin doğal rezervuarları durumundadırlar. Bu bağlamda kenelerin epidemiyolojik olarak öneminin daha net anlaşılabilmesi için hangi yönde yayılımın daha etkili olduğunun ortaya konmasının gerekli olduğu düşünülmektedir. Hastalığın tespit edildiği sürülerde hijyenik önlemlerin tekrar değerlendirilmesinin ve diğer manejman koşullarının düzeltilmesinin kene mücadelesinden daha önemli olması muhtemeldir.

Her ne kadar istatistiksel olarak önemsiz dahi olsa, rakamsal olarak mevcut olan değerlerin genç hayvanlarda prevalansın oransal olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir. Muhtemelen örnek büyüklüğünün yetersizliği nedeniyle söz konusu rakamsal büyüklükler istatistiksel olarak önemsiz bulunmaktadır. Prevalansın yaşla birlikte azalması bölgede infeksiyonun yayılmaya devam ettiğini ancak zamanla kazanılmış bir doğal immünitinin geliştiğini düşündürmektedir. Bu anlamda genç sürülerin daha yüksek bir risk taşıdıkları düşünülerek uygun önlemlerin alınması fayda sağlayabilir. Araştırmaya konu olan bölgeden elde edilen bulgular, koyunculuk işletmelerinde özellikle gebeliğin son 2 ayında meydana gelen abort vakalarında abortusa yol açan hastalıkların değerlendirilmesinde Q hummasının göz ardı edilmemesinin önemli olduğu anlaşılmaktadır.

Örneklemenin yapıldığı 2014 yılında sürülerde abortusa ilişkin bir vaka bildirilmemesi ancak prevalansın yüksek bulunması ve sonraki doğum sezonunda (2015) da benzer şekilde yavru atımının gözlenmemesi bölgede infeksiyonun varlığına işaret etmekte ancak bir epidemiyolojik olarak değerlendirilemeyeceğini düşündürmektedir. Ancak bu tablo halk sağlığı için bir tehdit oluşturmadığını göstermemektedir. Zira Q humması gerek hayvanlarda gerekse insanlarda ayırt edici bir klinik tablo oluşturmamaktadır. Hayvanlarda kronik infeksiyon gelişmemekte fakat etkenin saçılımı devam etmektedir. Özellikle hamile kadınlar, risk altındaki meslek grupları ve hayvan bakıcıları için önemli sağlık problemleri oluşabileceği göz ardı edilmemelidir. Bu anlamda enfekte sürülerle temasta olan insanlarda da seroepidemiolojik çalışmaların yapılması Q hummasının bölgedeki yaygınlığının belirlenmesi açısından önemlidir.

Hastalığın yaygınlığına ilişkin bulgular beklenenin üzerinde olmasına karşın yayılmasında etkili olan faktörlerin prevalans üzerinde önemli olmaması, Q hummasının epidemiyolojisinin tam olarak anlaşılmasında yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulduğunu düşündürmektedir. Çalışmada sürü büyüklüğünün prevalansa etkisi önemli bulunmazken absorpsiyon değerinin önemli düzeyde etkili bulunması bu bağlamda cevaplanması gereken önemli bir noktadır. Zira seroprevalans düzeyleri absorpsiyon değerlerinden elde edilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda serolojik bulgular en pratik, hızlı sensitivite-spesifite düzeyleri yüksek ve güvenilir sonuç alınan yöntemlerdir. Ancak serolojik sonuçların değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan cut-off değerleri hastalığın prevalansına ilişkin var-yok sonucunu oluşturmaktadır. Bu bağlamda serolojik testlerden elde edilen verilerin analizinin bir cut-off değerine bağımlı olması epidemiyolojik olarak hastalığın yayılmasında etkili olabilecek faktörlerin belirlenmesinde örtücü bir faktör oluşturabileceği düşünülebilir. Anlaşıyor ki hastalığın popülasyonlardaki varlığının belirlenmesinde kullanılacak yöntemler ile saha taramasında kullanılacak yöntemlerin farklılık göstermesi gerekiyor olabilir. Bu nedenle hastalığın epidemiyolojisinde etkili olabilecek faktörlerin belirlenmesinde farklı yaklaşımların geliştirilmesi gerekmektedir. Zira hastalığın yayılmasında önemli olduğu düşünülen faktörlerin ne ölçüde etkili olduğu hususunda tartışmalar sonuçlanmış değildir. Duron ve ark. (2015) yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada genetik tabanlı teşhis yöntemlerinin yanlış pozitif sonuçlar verebildiğini açıklamışlardır. Aynı araştırmacılar yakın gen dizilimine sahip *C. burnetii* benzeri bazı simbiyotik bakterilerin kenelerden elde edilen örneklerde yoğun şekilde bulunabildiğini ve aynı kene örneğinde *C. burnetii*'nin de varlığının mümkün olduğunu açıklamışlardır. Yazarlar bu benzerliğin kene enfestasyonuna maruz kalan konakçılarda çapraz bağışıklık

yanıtına da neden olabileceği ve benzer şekilde konakçılarda yapılan serolojik testlerde de yanlış seropozitif değerlendirmelere yol açabileceğini bildirmektedirler. Yakın zamandaki benzer araştırmalardan elde edilen bulgular doğrultusunda infeksiyonun epidemiyolojisinde önemli olduğu düşünölen faktörlerin rolünün ve etkisinin belirlenmesinde daha güvenilir yöntemlere gerek duyulduğu anlaşılmaktadır.

Sonuç olarak Q humması dünya genelinde yaygın bir zoonoz hastalıktır ve ölkemizde de birçok çalışma bulguları ile yaygın olduğu anlaşılmaktadır. Özellikle işletmelerde doğum sezonlarında etken saçılımının en üst düzeye yükseldiği unutulmamalı ve gerekli yönetimsel önlemler alınmalıdır. Hastalığın bölgede yayılmasında etkili olan faktörlerin tam olarak belirlenebilmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Korumaya ilişkin aşı uygulamaları bazı ölkelerde uygulanmaktadır. Ancak bu uygulamalar hastalığın eradikasyonunu sağlamak konusunda başarılı olmamış; fakat salgınlarda özellikle enfekte sürülerde aşı uygulamasının etken saçılımını önemli düzeyde düşürdüğu belirlenmiştir. Bu noktada enfekte sürülerin olduğu bölgeler için aşılama programlarının oluşturulması önemli olabilir.

KAYNAKLAR

- Agger J.F., Christoffersen A.B., Rattenborg E., Nielsen J., Agerholm J.S., 2010. Prevalence of *Coxiella burnetii* Antibodies in Danish Dairy Herds. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52: 5.
- Aitken I.D., 1991. Q fever. *Diseases of Sheep*. Blackwell Scientific Publications, 372.
- Anderson A., 2013. Bijlmer H., Fournier E.P., Graves S., Hartzell J., Kersh G.J., Limonard G., Marries T.J., Massung R.F., McQuiston J.H., Nicholson W.L., Paddock C.D., Sexton DJ. Diagnosis and Management of Q fever-United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report-CDC-Reccomendation and Report*, 52:3.
- Amano K., Williams J.C., McCaoul T.F., Peacock M.G., 1984. Biochemical and Immunological Properties of *Coxiella burnetii* Cell Wall and Peptidoglycan-Protein Complex Fractions. *Journal of Bacteriology*, 160(3), 982–988.
- Arda M., Minbay A., Leloğlu N., Aydın N., Akay Ö., 1992. *Özel Mikrobiyoloji*. Atatürk Üniversitesi Yayınları, 741.
- Arserim N.B., Yeşilmen S., Tel O.Y., Özekinci T., Keskin O., Pulat H., Vural A., 2011. Seroprevalence of Coxiellosis in Cows, Sheep, Goats and Humans in Diyarbakır Region of Turkey. *African Journal of Mikrobiology Research*, 5(5): 2041-2043.
- Astobiza I., Barral M., Ruiz-Fons F., Barandika J.F., Gerrikagoitia X., Hurtado A., García-Pérez A.L., 2011. Molecular Investigation of The Occurrence of *Coxiella Burnetii* in Wildlife and Ticks in an Endemic Area. *Veterinary Microbiology*, 147: 190-194.
- Baca O.G., Paretsky D., 1983. Q Fever and *Coxiella burnetii*: A Model for Host-Parasite Interactions. *Microbiological Review*, 47(2): 127-149.
- Barandika J.F., Hurtado A, García-Esteban C., Gil H., Escudero R., Barral M., Jado I., Juste R.A., Anda P., García-Pérez A.L., 2007. Tick-Borne Zoonotic Bacteria in Wild and Domestic Small Mammals in Northern Spain. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(19): 6166-71.
- Behymer DE., Ruppanner R., Brooks D., Williams J.C., Franti C.E., 1985. Enzyme Immunoassay for Surveillance of Q Fever. *Am J Vet Res*, 46(11): 2413-7.
- Berberoğlu U., Gözalan A., Kılıç S., Kurtoğlu D., Esen B., 2004. A Seroprevalence Study

- of *Coxiella burnetii* in Antalya, Diyarbakir and Samsun Provinces. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 38(4): 385-91.
- Berктаş M., Ceylan E., Yaman G., Çiftci H.İ., 2011. Seroprevalence of *Coxeilla burnetii* Antibodies in High Risk Groups in Eastern Turkey. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 31(1): 45-50.
- Berri M., Laroucau K., Rodolakis A., 2000. The Detection of *Coxiella burnetii* from Ovine Genital Swabs, Milk and Fecal Samples by the Use of a Single Touchdown Polymerase Chain Reaction. *Veterinary Microbiology*, 72(3-4): 285-93.
- Berri M., Souriau A., Crosby M., Rodolakis A., 2002. Shedding of *Coxiella burnetii* in Ewes in Two Pregnancies Following an Episode of Coxiella Abortion in Sheep Flock. *Veterinary Microbiology*, 85: 55-60.
- Bisias G., Burriel A.R., Boutsini S., Kritas S.K., Leontides L.S., 2010. A Serological Investigation of Some Abortion Causes Among Small Ruminant Flocks in Greece. *The Internet Journal of Veterinary Medicine*, 8(2): 1-5.
- Boni M., Davoust B., Dupont-Tissot H., Raoult D. 1998. Survey of Seroprevalence of Q Fever in Dogs in the Southeast of France, French Guyana, Martinique, Senegal and Ivory Coast. *Veterinary Microbiology*, 64: 1-5.
- Bouvery-Arricau N., Rodolakis A., 2005. Is Q fever an Emerging or Re-emerging Zoonosis? *Veterinary Research*, 36: 327-349.
- Bouvery-Arricau N., Souraiu A., Bodier C., Dufour P., Rousset E., Rodolakis A., 2005. Effect of Vaccination with Phase I and Phase II *Coxiella burnetii* Vaccination in Pregnant Goats. *Vaccine*, 23: 4392-4402.
- Bouvery-Arricau N., Souriau A., Bodier C., Rodolakis A., 2004. Only phase I Q fever Vaccine Protects Pregnant Goats Against Challenge with *Coxiella burnetii*. *Animal production in Europe: The Way Forward in a Changing World*, Saint-Malo, France, page 131.
- Brom V.R., Moll L., Schaik Van G., Vellema P., 2013. Demography of Q fever Seroprevalence in Sheep and Goats in The Netherlands in 2008. *Preventive Veterinary Medicine*, 109(1-2): 76-82.

- Brom V.R., Engelen E.V., Roest H.I.J., Hoek W., Vellema P., 2015. *Coxiella burnetii* Infection in Sheep or Goats: An Opinionated Review. *Veterinary Microbiology*, 181: 119-129
- Büke Ç., Atalay S., Tunçel M., Arsu G., Çiçeklioğlu M., Türk M., 2006. İzmir'in Ovacık Beldesi'nde Q humması Seroprevalansının Kesitsel Değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi*, 20(3): 155-158.
- Cabassi C.S., Taddei S., Donofrio G., Ghidini F., Piancastelli C., Flammini C.F., Cavirani S., 2006. Association Between *Coxiella burnetii* Seropositivity and Abortion in Dairy Cattle of Northern Italy. *New Microbiologica*, 29: 211-214.
- Ceylan E., Berктаş M., Keleş I., Ağaoğlu Z., 2009. Seroprevalence of Q Fever in Cattle and Sheep in East of Turkey. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 4(3): 114-121.
- Cooper A., Hedlefs R., McGowan M., Ketheesan N., Govan B., 2011. Serological Evidence of *Coxiella burnetii* Infection in Beef Cattle in Queensland. *Australian Veterinary Journal*, 89(7): 260-264.
- Cutler S.J., Bouzid M., Cutler R.R., 2007. Q fever. *Journal of Infection*, 54: 313-318.
- Çekani M., Papa A., Kota M., Velo E., Berxholi K., 2008. Report of a Serological Study of *Coxiella burnetii* in Domestic Animals in Albania. *The Veterinary Journal*, 175: 276-278.
- Çelebi B., Babür C., Kılıç S., Çarhan A., Esen B., Ertek M., 2008. Zoonotik İnfeksiyonlardan Q-Ateşi, Listerioz, Toksoplazmoz ve Kistik Ekinokokkoz'un Risk Grubunda Seroprevalansının Araştırılması. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 65(2): 67-73.
- Çetinkaya B., Kalender H., Ertas B., Muz A., Arslan N., Ongor H., Gurçay M., 2000. Seroprevalence of Coxiellosis in Cattle, Sheep and People in The East of Turkey. *Veterinary Record*, 146: 131-136.
- Deforge J.R., Cone L.A., 2006. The Serologic Prevalence of Q Fever (*Coxiella burnetii*) Complement-Fixing Antibodies in the Peninsular Bighorn Sheep of Southern California, *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 315-317.

- Doğru A.K., Yıldırım M., Unal N., Gazyağcı S., 2010. The Relationship of *Coxiella burnetii* Seropositivity Between Farm Animals and Their Owners: A Pilot Study, *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 9(11): 1625-1629.
- Derrick E.H., 1937. “Q” fever, A New Fever Entity: Clinical Features, Diagnosis, and Laboratory Investigation. *Medical Journal of Australia*, 2: 281–299.
- Döller G., Döller P.C., Gerth H.J., 1984. Early Diagnosis of Q Fever: Detection of Immunoglobulin M by Radioimmunoassay and Enzym Immunoassay. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 3(6): 550-3.
- Dupuis G., Peter O., Peacock M., Burgdorfer W., Haller E., 1985. Immunoglobulin Responses in Acute Q fever. *Journal of Clinical Microbiology*, 22(4): 484-487.
- Duron O., Sidi-Boumedini K., Rousset E., Moutailler S., Jourdain E., 2015. The Importance of Tick in Q fever Transmission: What Has (and Has Not) Been Demonstrated? *Trends in Parasitology*, 13(11): 536-552.
- Eurosurveillance, Editorial Committee, 1997. Q fever in Europe. *Eurosurveillance*, 2(2): 5-7.
- Fournier P.E., Marrie T.T., Raoult D., 1998. Minireview: Diagnosis of Q fever, *Journal of Clinical Microbiology*, 36(7): 1823-1834.
- Ganter M., 2015. Zoonotic Risks From Small Ruminants. *Veterinary Microbiology*, 181(1-2): 53-65.
- Garcia-Perez L.A., Astobiza I., Barandika J.F., Atxaerandio R., Hurtado A., Juste R.A., 2009. Short Communication: Investigation of *Coxiella burnetii* Occurrence in Dairy Sheep Flocks by Bulk-Tank Milk Analysis and Antibody Level Determination. *American Dairy Science Association*, 93: 1581-1584.
- Gazyagcı S., Aktas M.S., Kılıc S., Babur C., Celebi B., Duru S.Y., 2011. Seroprevalence Of Q Fever in Dairy Cattle in The Konya Province, Turkey. *Revue Medicine Veterinaria*, 162 (8-9), 378-390.
- Gozalan A., Rolain J.M., Ertek M., Angelakis E., Coplu N., Basbulut E.A., Korhasan B.B., Esen B., 2010. Seroprevalence Of Q Fever in A District Located in The West Black Sea Region of Turkey. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious*

Diseases, 29: 465-469.

- Guigno D., Coupland B., Smith E.G., Farrel I.D., Desselberger U., Caul E.O., 1992. Primary Humoral Antibody Response to *Coxiella burnetii*, The Causative Agent of Q fever. *Journal of Clinical Microbiology*, 30(8): 1958-1967.
- Hatchette T.F., Hudson R.C., Schlech W.F., Campbell N.A., Hatchette J.E., Ratnam S., Raoult D., Donovan C., Marrie T.J., 2001. Goat-associated Q Fever: A New Disease in Newfoundland. *Emerging Infectious Diseases*, 7(3):413-9.
- Heinzen R.A., Anderson B., Bendinelli M., Friedman H., 1997. Rickettsial Infection and Immunity, *Plenum Press*, 99–129.
- Heinzen R.A., Hackstadt T., Samuel J.E., 1999. Developmental Biology of *Coxiella burnetii*. *Trends in Microbiology*, 7(4): 149-154.
- Hildebrandt A., Straube E., Neubauer H., Schmoock G., 2011. *Coxiella burnetii* And Coinfections in *Ixodes ricinus* Ticks in Central Germany. *Vector Borne Zoonotic Diseases*, 11(8): 1205-7.
- Ho T., Htwe K.K., Kako N., Kim H.J., Yamaguchi T., Fukushi H., Hirai K., 1998. Prevalence of *Coxiella burnetii* Infection in Dairy Cattle with Reproductive Disorders, *The Journal of Veterinary Medical Science*, 60(7): 859-61.
- Ho T., Htwe K.K., Yamasaki N., Zhang G.Q., Ogawa M., Yamaguchi T., Fukushi H., Hirai K., 1995. Isolation of *Coxiella burnetii* from Dairy Cattle and Ticks, and Some Characteristics of The Isolates in Japan, *Microbiology and Immunology*, 39(9): 663-71.
- Htwe K.K, Amano K., Sugiyama Y., Yagami K., Minamoto N., Hashimoto A., Yamaguchi T., Fukushi H., Hirai K., 1992. Seroepidemiology of *Coxiella burnetii* in Domestic and Companion Animals in Japan. *The Veterinary Record*, 131(21): 490.
- Hunt J.G., Field P.R., Murphy A.M., 1983. Immunoglobulin responses to *Coxiella burnetii* (Q fever): Single-Serum Diagnosis of Acute Infection, Using an Immunofluorescence Technique. *Infection and Immunity*, 39(2): 977-981.
- Hussein M.F., Alshaikh M., Gad El-Rab M.O., Aljumaah R.S., Gar El Nabi A.R., Abdel Bagi A.M., 2008. Serological Prevalence of Q Fever and Chlamydiosis in Camels in

- Saudi Arabia, *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 7(6): 685-688.
- Jasper U., Thiele D., Krauss H., 1994. Monoclonal Antibody Based Competetive ELISA for the Detection of Sprecific Antibodies Against *Coxiella burnetii* in Sera from Different Animal Species. *Zentralblatt für Bakteriologie*, 281(1): 61-66.
- Kalender H., 2001. Elazığ ve Komşu İllerdeki Koyunlarda *Coxiella burnetii* İnfeksiyonunun Yaygınlığı. *Turk Journal of Veterinarian and Animal Scince*, 25: 51-55.
- Karabay O., Kocoğlu E., Baysoy G., Konyalıoğlu S., 2009. *Coxiella burnetii* Seroprevalence in the Rural Part of Bolu, Turkey. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 39(4): 641-645.
- Karaca M., Akkan H.A., Yunus C., Keles I., Tutuncu M., Ozkan C., Tasal I., 2009. Studies on the Determination of Seroprevalence Q fever in Sheep in the Region of Van. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 8(10): 1925-1928.
- Kasimoglu Doğru A., Yıldırım M., Unal N., Gazyagcı S., 2010. The Relationship *Coxiella burnetii* Seropositivity Between Farm Animals and Their Owners: A Pilot Study. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 9(11): 1625-1629.
- Kazar J., 2005. *Coxeilla burnetii* infection. *New York Academy of Sciences*, 1063: 105-114.
- Kennerman E., Rousset E., Gölcü E., Dufour P., 2010. Seroprevalence of Q Fever (Coxiellosis) in Sheep from the Southern Marmara Region, Turkey. *Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases*, 33: 37-45.
- Kılıç S., Aslantaş Ö., Çelebi B., Pınar D., Babür C., 2007. Hatay İlinde Risk Gruplarında Q Ateşi, Bruselloz ve Toksoplazmoz Seroprevansının Araştırılması. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 64(1): 16-21.
- Kılıç S., Çelebi B., 2008. *C. burnetii* 'nin Epidemiyolojisi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 65 (3): 21-31.
- Kılıç S., Komiya T., Çelebi B., Aydın N., Saito J., Toriniwa H., Karatepe B., Babür C., 2008. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* in Stray Cats in Central Anatolia, *Turk Journal of Veterinarian and Animal Scince*, 32(6): 483-486.
- Kılıç S., Paşa S., Babur C., Özlem M.B., 2005. Investigation of *Coxiella burnetii* Antibodies in Sheep in Aydın Region, Turkey, *Revue Medicine Veteriniria*, 156 (6): 334-340.

- Kılıç S., Yılmaz R.G., Komiya T., Kurtoglu Y., Karakoc E.A., 2008. Prevalence of *Coxiella burnetii* Antibodies in Blood Donors in Ankara, Central Anatolia, Turkey. *New Microbiologica*, 31: 527-534.
- Kim H.J., Hahn T.W., Kim D.Y., Lee M.G., Jung K.S., Ogawa M., Kishimoto T., Lee M.E., Lee S.J., 2006. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* Infection in Dairy Cattle and Non-Symptomatic People for Routine Health Screening in Korea. *Journal Korean Medicine Science*, 21: 823-6.
- Kırkan Ş., Kaya O., Tekbıyık S., Parın U., 2008. Detection of *Coxiella burnetii* in Cattle by PCR, *Turk Journal of Veterinarian and Animal Science*, 32(3): 215-220.
- Komiya T., Sadamasu K, Kang M.I., Tsuboshima S, Fukushi H, Hirai K., 2003. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* Infections Among Cats in Different Living Environments, *The Journal of Veterinary Medical Science*, 60(9): 1047-1048.
- Lang G., Waltner-Toews D., Menzies P., 1990. The Seroprevalence of Coxiellosis (Q fever) in Ontario Sheep Flocks. *Canadian Journal of Veterinarian Research*, 55 (2): 139-42.
- Leloğlu N., 1977. Erzurum, Kars ve Ağrı İllerinde Q Huması Üzerine Çalışmalar. *A.Ü. Ziraat Fak. Derg.*, 8 (1): 113-131.
- Lloyd C., Stidworthy M., 2007. *Coxiella burnetii* (Q fever) Infection in Dama Gazelle (*Gazella dama*). *Wildlife Middle East News*, 2(3): 4.
- Marrie T.J., 1990. Q fever – A Review. *The Canadian Veterinary Journal*. 31(8): 555-563.
- Marrie T.J., 2003. *Coxiella burnetii* Pneumonia. *European Respiratory Journal*, 21: 713-719.
- Masala G., Porcu R., Sanna G., Chessa G., Cillara G., Chisu V., Tola S., 2004. Occurrence, Distribution, and Role in Abortion of *Coxiella burnetii* in Sheep and Goats in Sardinia, Italy, *Veterinary Microbiology*, 99(3-4): 301-5.
- Maurin M., Raoult D., 1999. Q fever. *Clinical Microbiology Review*, 12(4): 518-553.
- Mccaughey C., Murray L.J., Mckenna I.P., Menzies F.D., Mccullough S.J., Neill H.J.O., Wyatt D.E., Cardwell C.R., Coyle P.V., 2010. *Coxiella burnetii* (Q fever) Seroprevalence in Cattle, *Epidemiology and Infection*, 138: 21-27.

- McCaul T.F., Hackstadt T., Williams J.C., Burgdorfer W., Anacker R.L., 1981. Rickettsiae and Rickettsial Diseases, Academic Press, 267–280.
- McCaul T.F., Williams J.C., Thompson H.A., 1991. Q Fever: The Biology of *Coxiella burnetii*, CRC Press, 223–258.
- Mcquiston J.H., Childs J.E., Thompson H.A., 2002. Q fever. *Journal of the American Veterinary Medicine Association*, 221(6): 796-799.
- Nakoune E., Depaere O., Koumanda-Kotogne F., Selekon B., Samory F., Talarmin A., 2004. Serological Surveillance of Brucella and Q fever in Cattle in the Central African Republic, *Acta Tropica*, 92:147-151.
- Ni H.B., Liu S.G., Jiang H.F., Wang C.R., Qian A.D., 2011. Seroprevalence of Q Fever in Dairy Cows in Northeastern China. *African Journal of Microbiology Research*, 5(23): 3964-3967.
- OIE., 2015. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2015. *World Organisation for Animal Health*, Chapter 2.1.12.
- Ozturk D., Kale M., Pehlivanoglu F., Hasircioglu S., Turutoglu H., 2012. Evaluation for Some Bacterial and Viral Abortion of Dairy Cattle Farms Burdur of Turkey. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.*, 18(2): 255-258.
- Özbeý G., Kalender H., Muz A., 2009. Q Humması'nın Epidemiyoloji ve Teşhisi. *Sađlık Bilimleri Dergisi*, 18(2): 100-110.
- Özdemir H., Can R., Sezen İ.Y., Gölcü H.B., Kalender H., Başbuğ O., 1999. Elazığ Çevresindeki Koyunlarda Q Humması Prevalansının Tespiti ve Tedavi Çalışmaları. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 13(2): 143-149.
- Özyer M., Mirioğlu M., Köksal F., 1990. Çukurova Bölgesinde Yaşayan İnsan ve Hayvanlarda Q Fever İnfeksiyonu İnsidansının Komplement Fiksasyon Testi ile Araştırılması. *Pendik Hayvan Hastalıkları Merkezi Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 21: 28-39.
- Palmer N.C., Kierstead M., Key D.W., Williams J.C., Peacock M.G., 1983. Vellend H. Placentitis and Abortion in Goats and Sheep in Ontario Caused by *Coxiella burnetii*, *The Canadian Veterinary Journal*, 24(2):60-1.

- Parisi A., Fraccalvieri R., Cafiero M., Miccolupo A., Padalino I., Montagna C., Capuano F., Sottili R., 2006. Diagnosis of *Coxiella burnetii*-Related Abortion in Italian Domestic Ruminants Using Single-Tube Nested PCR. *Veterinary Microbiology*, 118: 101-106.
- Parker N.R., Barralet J.H., Bell A.M., 2006. Q fever. *Lancet*, 367:679-88.
- Peter O., Dupuis G., Peacock G., Burgdorfer W., 1987. Comparison of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Complement Fixation and Indirect Fluorescent-Antibody Test for Detection of *Coxiella burnetii* Antibody. *Journal of Clinical Microbiology*, 25(6): 1063-1067.
- Pluta S., Hartelt K., Oehme R., Mackenstedt U., Kimmig P., 2010. Prevalence of *Coxiella burnetii* and *Rickettsia* spp. in Ticks and Rodents in Southern Germany. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 1(3): 145-7.
- Psaroulaki A., Hadjicristodoulou C., Loukaides F., Soteriades E., Konstantinidis A., Papastergiou P., Joannidou M.C., Tselentis Y., 2006. Epidemiological Study of Q Fever in Humans, Ruminant Animal and Ticks in Cyprus Using a Geographical Information System, *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 25: 576-586.
- Raju N.R., Collings D.F., Saville P.H., 1988. Abortion in Black Belly Barbados Sheep in Fiji Caused by *Coxiella burnetii*. *Australian Veterinary Journal*, 65: 225-225.
- Reinthal F.F., Mascher F., Sixl W., Arbesser C.H., 1998. Incidence of Q fever Among Cattle, Sheep and Goats in the Upper Nile Province in Southern Sudan. *The Veterinary Record*, 122(6): 137.
- Reye A.L., Judith M.H., Sausy A., Muller C.P., 2010. Prevalence and Seasonality of Tick-Borne Pathogens in Questing *Ixodes ricinus* Tick From Luxembourg. *Applied and Environmental Microbiology*, 76(9): 2923-2931.
- Rodolakis A., 2006. Q fever, state of art: Epidemiology, Diagnosis and Prophylaxis. *Small Ruminant Research*, 62: 121-124.
- Rodriguez N.F., Carranza M., Bolanos M., Arellano L.P., Gutierrez C., 2010. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* in Domestic Ruminants in Grain Canaria Island, Spain. *Transboundary and Emerging Diseases*, 57: 66-67.

- Rousset E., Durand B., Berri M., Dufour P., Prigent M., Russo P., Delcroix T., Touratier A., Rodolakis A., Aubert M.F., 2007. Comparative Diagnostic Potential of Three Serological Tests for Abortive Q Fever in Goat Herds. *Vet. Microbiol.*, 124, 286–297.
- Ruiz-Fons F., Astobiza I., Barandika J.F., Hurtado A., Raquel A., Juste R.A, Perez-Garcia A.L., 2010. Seroepidemiological Study of Q Fever in Domestic Ruminants in Semi-Extensive Grazing Systems. *BMC Veterinary Research*, 6: 3.
- Ruiz-Fons F., Rodriguez O., Torina A., Naranjo V., Gortazar C., Fuente J., 2008. Prevalence of *Coxiella burnetii* Infection in Wild and Farmed Ungulates. *Veterinary Microbiology*, 126: 282-286.
- Ryan E., Kirby M., Clegg T., Collins M., 2011. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* Antibodies in Sheep and Goats in the Republic of Ireland. *Veterinary Record*, 169:280.
- Sakhagee E., Khalili M., 2010. The first serologic study of Q fever in sheep in Iran, *Tropic Animal Health and Production*, 42: 1561-1564.
- Salines-Melendez A.J., Avalos-Ramirez R., Riojas-Valdes V., Kawas-Garza J., Fimbres-Durazo H., 2002. Serologic Survey in Animals of Q Fever in Nuevo Leon. *Revista Latinoamericana Microbiologia*, 44: 74-78.
- Sawyer L.A., Fishbein D.D., Mcdade J.E., 1987. Q fever: Current Concept. *Reviews of Infectious Diseases*, 9: 935-946.
- Schelling E., Diguimbaye C., Daoud S., Nicolet J., Boerlin P., Tanner M., Zinsstag J., 2003. Brucellosis and Q-Fever Seroprevalences of Nomadic Pastoralists and Their Livestock in Chad. *Preventive Veterinary Medicine*, 61: 279-293.
- Sertpolat M., Karakartal G., 2005. İzmir ve Çevresindeki Sağlıklı Kan Vericilerinde *Coxiella burnetii* Seroprevalansının İndirekt İmmünfloresan Antikor Testi ile Araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*, 19(4): 419-423.
- Seyitoğlu Ş., Özkurt Z., Dinler U., Okumuş B., 2006. Seroprevalence of Coxiellosis in Farmers and Cattle in Erzurum District in Turkey, *Turk Journal of Veterinarian and Animal Science*, 30: 71-75.
- Smoyer J.H., 2006. Prevalence of Q-fever Agent *Coxiella burnetii* in Ticks Collected from an Animal Shelter in Southeast Georgia. (Mezuniyet Tezi). Georgia Southern

Universty, USA.

- Soliman A.K., Boulos A., Botros M., Watts D.M., 1992. Evaluation of Competitive Enzyme Immunoassay for Detection of *Coxiella burnetii* Antibody in Animal Sera. *Journal of Clinical Microbiology*, 30(6): 1595-1597.
- Souriau A., Bouvery-Arricau N., Bodier C., Rodolakis A., 2003. Comparision of the Efficacy of Q Fever Vaccines Against *Coxiella burnetii* Experimental Challenge in Pregnant Goats. *Annual New York Academy Sciences*, 990: 521-523.
- Sprong H., Tijssse-Kalsen E., Langelaar M., Bruin A., Fonville M., Gassner F., Takken W., Wieren S.V., Nijhof A., Maassen C.B.M., Scholte E.J., Hovius J.W., Emil Hovius, Spitalska E., Duynhoven V.T.Y., 2012. Prevalence of *Coxiella burnetii* in Ticks After a Large Outbreak of Q Fever. *Zoonoses and Public Health*. 59(1): 69-75.
- Tarasevic I.V., Plotnikova L.F., Fetisova N.F., Makarova V.A., Jablonskaja V.A., Reháček J, Zupancicová M., Kováčova E., Urvölgyi J., Brezina R., Zakarjan A.V., Kocinjan M.E., 1976. Rickettsioses studies. 1. *Natural foci of rickettsioses in the Armenian Soviet Socialist Republic*, 53 (1) : 25-30.
- Tissot-Dupont H., Amadei M.A., Nezri M., Raoult D., 2004. Wind in November, Q Fever in December, *Emerging Infectious Diseases*, (7):1264-9.
- Tokarevich N.K., Freilykhman O.A., Titova N.M., Zheltakova I.R., Ribakova N.A., Vorobeychikov E.V., 2006. Anthropogenic Effect on Changing Q Fever Epidemiology in Russia, *Annual New York Academy of Science*, 1078: 120-123.
- Toledo A., Jado I., Olmeda A.S., Casado-Nistal M.A., Gil H., Escudero R., Anda P., 2009. Detection of *Coxiella burnetii* in Ticks Collected from Central Spain. *Vector Borne Zoonotic Diseases*, 9(5): 465-8.
- Toman R., Heinzeb R.A., Samuel E.J., Mege J.L., 2012. *Coxiella burnetii*: Recent Advances and New Perspectives in Research of the Q fever Bacterium. *Springer*, London.
- Vaidya V.M., Malik S.V., Bhilegaonkar K.N., Rathore R.S., Kaur S., Barbuddhe S.B., 2010. Prevalence of Q Fever in Domestic Animals with Reproductive Disorders, *Comparative Immunology, Microbiology And Infectious Diseases*, 33(4): 307-21.
- Waag D.M., 2007. *Coxiella burnetii* : Host and Bacterial Responses to Infection. *Vaccine*

25: 7288–7295.

- Wallmenius K., Pettersson J.H.O., Jaenson T.G.T., Nilsson K., 2012. Prevalence of *Rickettsia* spp., *Anaplasma phagocytophilum*, and *Coxiella burnetii* in Adult *Ixodes ricinus* Ticks from 29 Study Areas in Central and Southern Sweden. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 3(2): 100-106.
- Weisburg W.G., Dobson M.E., Samuel J.E., Dasch G.A., Mallavia L.P., Baca O., Mandelco L., Sechrest J.E., Weiss E., Woese C.R., 1989. Phylogenetic Diversity of the Rickettsiae. *Journal of Bacteriology*, 171: 4202–4206.
- Williams J.C., Johnston M.R., Peacock M.G., Leo A., Thomas L.A., Stewart S., 1984. Monoclonal antibodies distinguish phase variants of *Coxiella burnetii*. *Infection and Immunity*, 43(1): 421-428.
- Woldehiwet Z., 2004. Q fever (Coxiellosis): Epidemiology and Pathogenesis. *Research in Veterinary Science*, 77: 93-100.
- Yeşilbağ K., 2002. Biyolojik Silahlar: I. Tehdidin Boyutu. *Veteriner Hekimleri Mikrobiyoloji Dergisi*, 2(2): 47-52.
- Yurtalan S., 2004. Marmara Bölgesindeki Sığırlarda *Coxiella burnetii* (Q fever) İnfeksiyonunun Seroprevalansının belirlenmesi. *Pendik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 34(1-2): 41-51.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Baver COŞKUN

Doğum Yeri : Diyarbakır

Doğum Tarihi : 02.09.1979

EĞİTİM DURUMU

Lisans Öğrenimi : Uludağ Veteriner Fakültesi

Yüksek Lisans Öğrenimi : Uludağ Veteriner Fakültesi

Bildiği Yabancı Diller : İngilizce

BİLİMSEL FAALİYETLERİ

a) Yayınlar -SCI -Diğer

1. A. Uzaticı, K. Çelik, B. Coşkun, C. Duman, "The effects of chlorsulfuron and feed containing ascorbic acid on some serum parameters in albino rabbits", Journal of Animal and Veterinary Advances (ISI), false pp., 2013
2. K. Çelik, A. Uzaticı, B. Coşkun, E. Demir, "Current developments in removal of mycotoxins by biological methods and chemical adsorbents", Journal of Hygienic Engineering and Desing , 17-20 pp., 2013
3. K. Çelik, A. Adil Erdem, A. Uzaticı, B. Coşkun, "The effects of relatively choronic administration of Zearalenone (ZEA) on performance and heamatological parameters of broilers", Rewiev on Agriculture and Rural Development (ISI), 2010/1
4. K. Çelik, M. İnanç, A. Uzaticı, B. Coşkun, "Effects of adding organic selenium to raitons on performance, carcass characteristics and some immunological parameters of broilers", Journal of Animal Science, 191-195 pp., 2010

b) Bildiriler -Uluslararası –Ulusal

1. Konyali C., Coşkun B., Savaş T., "Keçi Yetiştiriciliğinde Sağlık Kayıtları: Kayıt ve Değerlendirmede Karşılaşılan Güçlükler", 7. Ulusal Zootečni Bilim Kongresi, ADANA, TÜRKİYE, 14 Eylül 2011 - 16 Eylül 2015, ss.---
2. Konyali C., Coşkun B., Tölü C., Daş G., Savaş T., "Çanakkale Koşullarında Yetiştirilen Türk Saanen Oğlaklarına Ait Sağlık Uygulaması Kayıtlarında Aylık Hastalık İnsidansı Değişimi", 7. Ulusal Zootečni Bilim Kongresi, ADANA, TÜRKİYE, 14 Eylül 2011 - 16 Eylül 2015, ss.---

3. Erdem H., Konyali C., Coşkun B., Savaş T., "Kanatlıların Kırmızı Akarı (Dermanyssus gallinae): Biyolojisi ve Etkileri ", 9. Ulusal Zootekni Kongresi, KONYA, TÜRKİYE, 3-5 Eylül 2015, ss.124-135
4. Konyali C., Coşkun B., Tölu C., Daş G., Savaş T., "Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Türk Saanen Keçi Sürüsünde Sağlık Uygulama Kayıtlarının Analizi", Çanakkale Tarımı Sempozyumu, ÇANAKKALE, TÜRKİYE, 10-11 Ocak 2011, ss.522-527
5. Coşkun B., Tosunoğlu M., Savaş T., "Türk Saanen Oğlaklarında Bazı Hematolojik Özelliklerin Yaş Ve Cinsiyete Göre Değişimi", Ulusal Keçicilik Kongresi, ÇANAKKALE, TÜRKİYE, 24-26 Haziran 2010, ss.20-25
6. Konyalı, C., B. Coşkun, H. Erdem, T. Savaş, 2013. Kanatlı Kırmızı Akarı (Dermanyssus gallinae) Enfestasyonunun Erken Büyüme Döneminde Piliçlerde Yem Tüketimi ve Canlı Ağırlık Değişimi Üzerine Etkisi. Türkiye 2. Organik Hayvancılık Kongresi 24-26 Ekim, Bursa
7. Üçtepe, A., M. Gürkan, B. Coşkun, S. Hayretdağ, T. Savaş, 2011. Takla Davranış Anomalisi Gösteren ve Göstermeyen Güvercin Irklarının Beyin Histomorfolojisi Bakımından Karşılaştırılması. 7. Ulusal Zootekni Bilim Kongresi, 14-16 Eylül, Adana
8. Savaş,T., C. Tölu, H. I. Akbağ, B. Coşkun, İ. Y. Yurtman, 2010. Tırmanma Oğlaklar İçin Davranışsal bir Gereksinim mi? Ulusal Keçicilik Kongresi 2010, 24-26 Haziran, Çanakkale
9. Mısır G., Akbağ H.I., Coşkun B., Tölu C., Savaş T., Yurtman İ.Y., "Yapay Büyütme Koşullarındaki Oğlaklarda Kısıtlanmış Süt Tüketiminin Performans Üzerine Etkileri", Uluslar arası katılımlı Küçükbaş Hayvancılık Kongresi, KONYA, TÜRKİYE, 14-18 Ekim 2014, ss.1-1
10. Mısır G., Coşkun B., Tölu C., Akbağ H.I., "Oğlaklarda Süt Tüketimi Kısıtlamasının Besleme Maliyetine Etkisi", 6. Ulusal Tarım Ekonomisi Kongresi,, SAMSUN, TÜRKİYE, 3-5 Eylül 2014, ss.1-1
11. Tölu C., Akbağ H.I., Coşkun B., "Türkiye’de Süt Koyuncululuğunu Geliştirme Yolları ve Öneriler.8. Ulusal Zootekni Bilim Kongresi", 8. Ulusal Zootekni Bilim Kongresi, ÇANAKKALE, TÜRKİYE, 5-7 Eylül 2013, ss.443-443
12. Akbağ H.I., Tölu C., Savaş T., Coşkun B., Baytekin H., Yurtman İ.Y., "Keçi Yetiştiriciliğinde Çalılı Mera Alanlarının Organik Besleme Koşulları Açısından Potansiyeli", Türkiye V. Organik Tarım Sempozyumu, SAMSUN, TÜRKİYE, 25-27 Eylül 2013, ss.2-2
13. Tölu C., Kula B., Coşkun B., Savaş T., "he Effect of Ad Libitum Roughage and Concentrated Feed on Turkish Saanen Goats.", 23rd International Scientific Expert Congress on Agriculture and Food Industry , İZMİR, TÜRKİYE, 27-29 Eylül 2012, pp.1-1

14. Coşkun B., Savaş T., Determination of *Coxiella burnetii* seroprevalence in relation with tick infest among sheep in Bursa. 7. Balkan Conference on Animal Science, 2015, pp.83.

c) Katıldığı Projeler

1. Beekeeping European Environmental Sustainability. LdV-2010-1 TR1-LEO09-16698. Lifelong Learning Programme.
2. Fishfarm Project. Ldv-2012-1-TR1-LEO05-35110. Lifelong Learning Programme.

d) Kitap

1. Çelik K., Coşkun B., Uzatıcı A. Güvenli Balıkçılık. Fishfarm Project, Ldv-2012-1-TR1-LEO05-35110. Lifelong Learning Programme. 2013.
2. Çelik K., Uzatıcı A, Coşkun B. Bal Arısı Hastalıkları, Zararlılarının. Beekeeping European Environmental Sustainability Tanımlanması ve Kontrolü. 2012.

İŞ DENEYİMİ

1. Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji ABD -2003-2009
2. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootekni Bölümü – 2009- Devam ediyor.

İLETİŞİM

E-posta Adresi: baver@comu.edu.tr

Telefon No: (286) 218 00 18- 1345